

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PERTURBATIONS HUMORALES DU RACHITISME

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Guy BARRIÈRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 10 Novembre 1927, à LIMOGES (Haute-Vienne)



LYON
BOSC Frères
Impr'meurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES
PERTURBATIONS HUMORALES DU RACHITISME

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PERTURBATIONS HUMORALES DU RACHITISME

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Guy BARRIÈRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 10 Novembre 1927, à LIMOGES (Haute-Vienne)



LYON

BOSC Frères
Impr'meurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. J. LEPINE. | Doyen. M. HERMANN.
 Assesseur. M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
 LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.
 Clinique médicale B.
 Clinique chirurgicale A.
 Clinique chirurgicale B.
 Clinique ophtalmologique.
 Clinique urologique.
 Clinique et prophylaxie de la tuberculose.
 Clinique dermatologique et syphiligraphique.
 Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
 Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
 Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.
 Clinique gynécologique.
 Clinique obstétricale.
 Clinique stomatologique.
 Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
 Clinique oto-rhino-laryngologique.
 Physiologie.
 Anatomie pathologique.
 Physique biologique, radiologie et physiothérapie.

MM. FROMENT.
 P. RAVAUULT.
 SANTY.
 WERTHEIMER.
 BONNET.
 CIBERT.
 DUFOUR.
 GATE.
 DECCHAUME.
 SEDALLIAN.
 GUILLEMINET.
 POLLOSSON.
 PIGEAUD.
 DUCLOS.
 BERNHEIM.
 MAYOUX.
 HERMANN.
 MARTIN J.-F.
 PONTIUS.
 (détaché à Beyrouth)
 GARIN.
 ROCHET.
 CHAMBON.
 JOSSERAND.
 DELORE.
 GABRIELLE.
 CROIZAT.
 ENSELME.
 MALLET-GUY.
 NOEL.
 REVOL.
 BOURRET.
 LEVRAT.
 SOHIER.
 JOURDAN.
 BERTRAND.
 NETIEN.
 BADINAND.
 ROCHE.
 DREVON.

Parasitologie et pathologie exotique.
 Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
 Chimie organique et toxicologie.
 Pathologie générale et expérimentale.
 Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
 Anatomie.
 Pathologie interne.
 Chimie biologique et médicale.
 Pathologie chirurgicale.
 Histologie.
 Pharmacie galénique et matière médicale.
 Médecine du Travail.
 Thérapeutique.
 Hygiène, action sanitaire et sociale.
 Biologie médicale et pharmacodynamie.
 Propédeutique chirurgicale.
 Botanique et cryptogamie.
 Chimie analytique pharmaceutique.
 Médecine légale et déontologie.
 Pharmacie et pharmacologie.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON | Physique biologique. M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. COUDERT. | Bactériologie. MM. BERTOYE A.
 Parasitologie. ROMAN. | Physiologie. CHATONNET.
 Histologie. X... | Physiologie. CIER.
 Biochimie médicale. CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale MM. BRUN. | Orthopédie. MM. MARION Joseph.
 Pathologie médicale GIRARD M. | Obstétrique. BROCHIER.
 Pathologie médicale GIRARD P. | Obstétrique. MAGNIN.
 Pathologie médicale JEUNE. | Obstétrique. MATHIEU J.
 Pathologie médicale VACHON. | Anatomie pathologique .. GUICHARD.
 Pathologie médicale GALY. | Anatomie. LATARJET.
 Pathologie médicale GONIN. | Urologie. PERRIN.
 Pathologie chirurgicale BERARD. | Ophtalmologie. PAUFIQUE.
 Pathologie chirurgicale DESJACQUES. | Neuro-chirurgie. LECUIRE.
 Pathologie chirurgicale LABRY. | Oto-rhino-laryngologie ... X...
 Pathologie chirurgicale TRILLAT. | Dermato-syphiligraphie. .. THIERS.
 Pathologie chirurgicale DARGENT. | Médecine légale et Méde-
 Pathologie chirurgicale MANSUY. | cine du Travail. X...

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGÉ

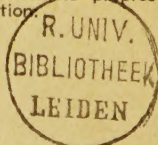
Hygiène. M. BENAZET. | Pharmacie et Pharmacologie M. CIER André.
 Histologie. M. DUMONT Louis. | Chimie organique
 Physique et Biologie... M. MORET. | et Toxicologie... M. PERROT Louis.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. BERNHEIM ; Assesseurs : MM JEUNE,

MARION et BERTOYE A.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



A MES GRAND-PARENTS

A MES PARENTS

En témoignage de ma très grande
affection.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression de nos respectueux remerciements.

A NOS JUGES :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. JEUNE

Nous le remercions d'avoir accepté de siéger dans notre jury, et le prions de croire à notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. MARION

Nous avons eu le plaisir d'être son externe et nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre bien sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE

Avec tous nos remerciements, nous lui exprimons notre sincère gratitude.

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MONNET

Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré ce travail et nous
a guidé de ses utiles conseils.

Les nombreux mois passés dans son
service nous ont permis d'apprécier
son enseignement en pathologie in-
fantile.

Nous le remercions vivement et le
prions de croire en notre profonde
gratitude.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PEYCELON

MONSIEUR LE PROFESSEUR GATE

MONSIEUR LE DOCTEUR GIGNOUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVAUT

MONSIEUR LE DOCTEUR MONNET

A MES CONFERENCIERS

A TOUS MES CAMARADES D'EXTERNAT

INTRODUCTION

Etudier les perturbations humorales du rachitisme, c'est envisager un sujet qui, depuis plus de trente ans, a sollicité l'attention de nombreux auteurs, tant sur le plan expérimental que clinique.

Notre travail n'a donc nullement la prétention d'apporter des éléments nouveaux. Il nous a semblé toutefois intéressant de préciser l'importance des modifications du calcium, du phosphore, et des phosphatases alcalines du sang, au cours de 44 cas de rachitisme. Nous avons, par ailleurs, cherché à préciser, dans certaines observations, l'influence de la vitamine D sur les différents troubles humoraux.

CHAPITRE PREMIER

LA CALCEMIE

Le rachitisme, se présentant essentiellement comme un trouble des processus d'ossification, ne tarda pas à faire incriminer une perturbation du métabolisme calcique. L'étude de la calcémie prit donc un intérêt qui fut grandissant avec la découverte des stérols irradiés et leur action sur le métabolisme du calcium. Mais les modifications de la calcémie, au cours du rachitisme, furent considérées avec une importance variable selon les auteurs. Comme nous le verrons, il importe de tenir compte des différents états sous lesquels le calcium est présent dans le sang.

Avant d'étudier les perturbations calciques rencontrées dans le rachitisme, nous envisagerons donc les différentes formes du calcium sanguin et leurs valeurs physiologiques chez l'enfant.

Les différentes formes du calcium sanguin.

Le calcium est réparti dans le sang sous deux états, en quantités approximativement égales mais d'activité physiologique tout à fait différente.

1° *Le calcium non diffusible*, représentant 50 % du calcium total, se trouve lié aux protéines à l'état de protéinate de calcium. Il n'a guère d'action physiologique et l'organisme ne réagit par aucun trouble à des variations même importantes de son taux.

2° *Le calcium diffusible*, ultrafiltrable, joue par contre un rôle de première importance physiologique.

Une fraction non ionisée, réduite à 5 % du calcium total, correspondrait à un sel soluble, représenté principalement par le citrate de calcium. Son rôle semble réduit, bien que Harrison H.-E. et Harrison H.-C., Gardonoff et Minder aient récemment attiré l'attention sur les perturbations du métabolisme du citrate chez les enfants rachitiques.

La presque totalité du calcium diffusible se trouve à l'état ionisé. Représentant 45 % du calcium total, le calcium ionisé est le seul à avoir une action physiologique. C'est essentiellement sur lui que portent les mécanismes régulateurs.

Mac Lean et Hastings ont montré que la concentration en ions Ca résulte d'un équilibre constant entre le Calcium total et les protéines totales du plasma, d'où le calcul direct du taux du Calcium ionisé à partir du Calcium total et des protéines :

$$\frac{\text{Ca}^{++} \times \text{protéines}}{\text{protéinate de Ca}} = K$$

Cette détermination du taux du Calcium fut contrôlée par comparaison de l'action physiologique du sérum sur la contraction du ventricule de grenouille, avec une solution d'ions Ca déterminée.

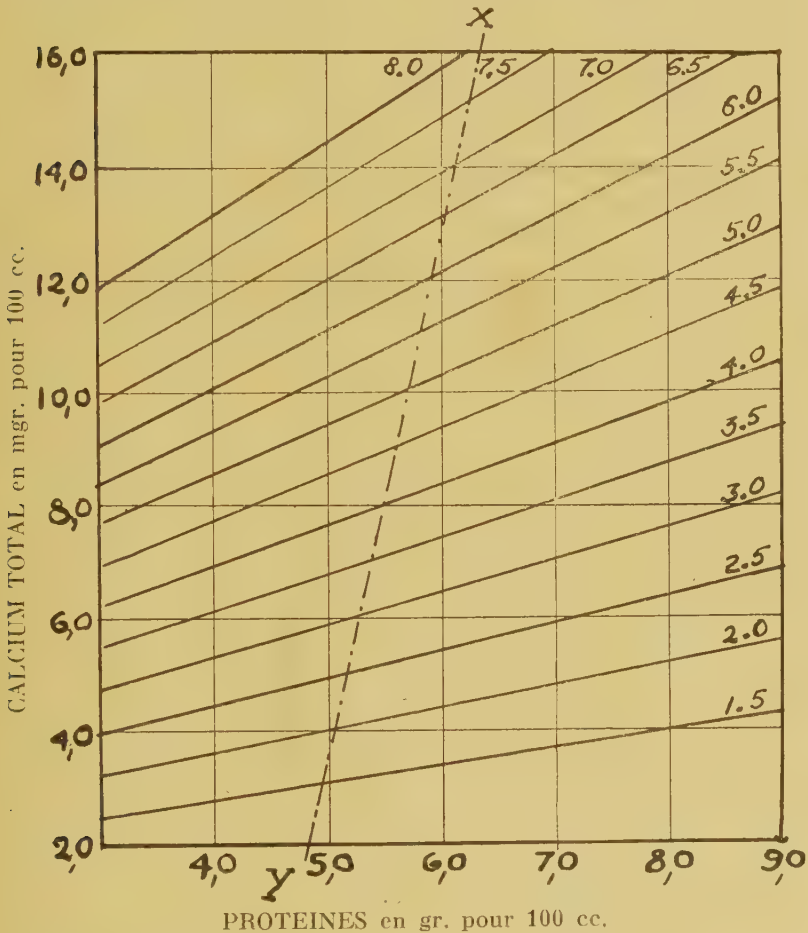
Afin de permettre le calcul rapide du calcium ionisé à partir du calcium total et des protéines, Mac Lean et Hastings ont établi l'abaque ci-dessous.

Les protéines totales, exprimées en gr. pr. 100 cc. de sérum sont en abscisse.

Le calcium total, exprimé en mgr. pr. 100 cc. de sérum, est en ordonnée.

Les lignes inscrites dans ces axes de coordonnées correspondent aux valeurs du calcium ionisé. Toute valeur obtenue à gauche de la ligne XY correspond à plus de 50 % de Ca ionisé et à droite à moins de 50 % de Ca ionisé.

On voit, d'après le graphique, que pour une calcémie donnée, plus les protéines augmentent plus le Calcium ionisé diminue.



D'après Mac Lean et Hastings.

Récemment Hocheffeld et Hocheffeld-Olliviero ont proposé une nouvelle technique permettant de déterminer le taux du calcium diffusible par différence entre le calcium total et le calcium protéique. Ils aboutissent à des résultats voisins de ceux obtenus par la méthode de Mac Lean

et Hastings, si ce n'est dans le cas de calcémies très élevées ou très abaissées.

Si l'activité du Calcium est appréciée en fonction du taux des protéines, d'autres facteurs interviennent sur l'état ionisé du Calcium :

— *La teneur en phosphate inorganique du sérum* semble avoir un des rôles les plus importants. Les concentrations normales des ions Ca et PO_4 du sérum correspondant sensiblement à la valeur de la saturation

$$(\text{PO}_4^{4-})_2 \times (\text{Ca}^{++})_3 = k$$

on conçoit qu'une élévation de la phosphatémie aura pour conséquence de faire baisser la calcémie par simple équilibre physico-chimique.

— *Le degré d'ionisation du Ca est également fonction du pH du sang.* .

L'alcalose, réalisée expérimentalement par injection de bicarbonate, diminue le calcium ionisé, l'acidose l'élève. (Rhona-Takahashi, Gyorgy). Par rapport au point isoélectrique du milieu sanguin les protéines ont un caractère acide et, comme telles, sont capables de fixer du Calcium. Mais si le pH tend vers l'acidité, les protéines perdent leurs propriétés acides et libèrent le Calcium à l'état ionisé. Cependant pour Mac Lean les variations du pH sanguin sont trop faibles en pathologie pour modifier la constante du produit de solubilité.

Régulation du métabolisme calcique.

Dans l'ensemble, le Calcium sanguin ne subit que de faibles variations grâce à une régulation portant sur les différentes étapes du métabolisme.

1° *L'absorption intestinale du Calcium* dépend de certains éléments :

— le *pH intestinal* semble jouer un rôle important. L'acidité, favorisant la solubilisation du Calcium, augmente son absorption. C'est donc dans la portion duodénale que se fait principalement l'absorption du Calcium alimentaire.

— Certains facteurs peuvent nuire à une absorption correcte :

— Un trouble dans l'absorption des lipides peut entraîner la formation de savons de Calcium insolubles et, par là, inabsorbables.

— Un déséquilibre phospho-calcique peut être également à l'origine d'une mauvaise assimilation.

— Certains corps, tels que l'acide phytique, peuvent entraver considérablement l'absorption du Calcium.

2° *L'excrétion*, par sa plus ou moins grande importance, contribue au maintien du Calcium sanguin à un taux normal.

Pour Houssay le tiers de l'excrétion calcique se fait par le rein, les deux tiers se faisant par l'intestin.

La calciurie est en rapport étroit avec la calcémie. Elle s'annule lorsque la calcémie tombe en dessous de la valeur du seuil rénal, 70 mgr. environ. Sulkovitch a ainsi décrit un test clinique qui permet d'apprécier macroscopiquement l'intensité de la précipitation du Ca dans l'urine avec un réactif oxalaté. De l'absence de précipité on peut conclure : calcémie basse, au dessous de 70 mgr. $\text{°}/_{\text{°°}}$.

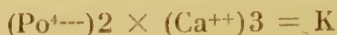
3° *La fixation du Calcium* fait intervenir le rôle de l'os dans la régulation calcique.

Il convient de distinguer :

A. — D'une part l'affinité de la substance fondamentale pour le Calcium, la fixation des ions Ca^{++} dépendant du degré de polymérisation des mucopolysaccharides.

B. — D'autre part, le rôle de différents enzymes, dont la phosphatase alcaline de Robison libérant des ions phos-

phates. La précipitation de phosphate tricalcique étant rendue possible par élévation du produit de solubilité



la cristallisation se produit.

Les principaux organes effecteurs du métabolisme calcique (intestin, rein, os) vont être soumis à l'action des divers agents régulateurs.

La vitamine D et les stérols irradiés jouent un rôle de premier ordre dans l'absorption du Calcium, bien que leur mode d'action ne soit pas encore élucidé (Randoin, Susbielle, Fournier). Elle semble contribuer d'autre part à la fixation du Ca sur l'os.

La régulation calcique est également liée à des facteurs endocriniens parmi lesquels *les parathyroïdes* interviennent pour une part prépondérante. Leur activité étant conditionnée par le taux de la calcémie et de la phosphorémie, elles agissent :

- sur l'absorption intestinale qu'elles augmentent légèrement ;
- sur le rein, en réduisant la réabsorption du phosphore ;
- sur l'os en dépolymérisant les mucopolysaccharides de la substance fondamentale et en libérant ainsi Ca et P. (Lichtwitz et Clément).

Il est possible aussi que les parathyroïdes puissent changer l'état sous lequel est transporté le Calcium dans le plasma (Wilkins).

Aux parathyroïdes, assurant à elles seules le contrôle de la calcémie, s'opposent les autres hormones régissant la fixation calcique : stéroïdes génitaux et corticaux, somatotrophine, thyroxine.

Valeurs normales de la calcémie chez l'enfant.

Chez l'enfant, la calcémie semble osciller entre des limites plus larges que chez l'adulte. Pour Lesne, De Gennes, Guillaumin, le taux de la calcémie chez l'enfant de 2 mois à 2 ans oscille entre 100 et 120 mgr. ‰ . Lichtwitz et Clément donnent comme valeurs limites . 95 et 115 mgr., et ils considèrent qu'il y a hypercalcémie au-dessus de 125 mgr.

Chez 6 enfants sans signes radiologiques de rachitisme, nous avons trouvé une valeur moyenne de la calcémie de 100,1 mgr. pour 1.000 cc., avec des variations de 112 à 92 mgr.

		Ca mgr. ‰	Ca ++ mgr. ‰
V... Daniel	20 mois	98	48
M... Anna	17 mois	96	48
B... Françoise	18 mois	95	45
L... Alain	10 mois	108	46
P... Bernard	14 mois	112	52
M. Brigitte	8 mois	92	42

Pour le Ca ionisé Mac Lean et Hastings donnent comme limites normales chez l'adulte : 42,5 et 52,5 mgr. ‰ .

Nous trouvons chez les 6 enfants précédents une moyenne de 46,8 ‰ , avec des variations de 52 à 42 mgr.

La calcémie au cours du rachitisme.

1° LE CALCIUM TOTAL.

Le rachitisme se présentant au premier abord comme un trouble de l'ossification fit envisager la possibilité d'une perturbation de la calcémie. C'est ainsi que les auteurs étudièrent l'action chez l'animal de régimes pauvres en calcium ; en fait ils s'aperçurent que les régimes rachiti-

gènes ne dépendaient pas uniquement de leur taux de calcium, mais aussi de leur teneur en phosphore.

On s'aperçut également que pour être assimilés au maximum par l'organisme le Calcium et le Phosphore devaient être apportés suivant des proportions définies, de telle sorte que $\text{Ca/P} = 1,5$.

Les régimes rachitigènes tels que ceux proposés par Pappenheimer, Randoin et Lecoq comprennent soit une élévation, soit un abaissement du rapport Ca/P .

Pour Mouriquand et Leulier, c'est moins la déficience phosphorée que l'élévation du rapport Ca/P qui est le facteur essentiel du rachitisme expérimental. L'adjonction au régime de sel de strontium ou de magnésium peut entraîner la fixation du Ca (Mouriquand, Leulier, Bernheim, M^{re} Weill).

Chez l'enfant cependant, le rachitisme survient dans des conditions tout à fait différentes.

Le rapport Ca/P du lait de vache (1,35) est plus élevé que celui du lait maternel (1,20), or le rachitisme est paradoxalement plus fréquent chez les enfants nourris au lait de vache.

Dès les premières recherches, la calcémie parut abaissée au cours du rachitisme. Lesné, de Gennevilliers et Guillaumin (1923) trouvèrent une hypocalcémie constante mais modérée. Ils n'ont jamais vu le taux s'abaisser au dessous de 79 mgr., et ils concluent que l'hypocalcémie semble surtout le fait de la période active du rachitisme, entre 3 mois et 1 an.

Marfan faisait remarquer avec Dorlencourt et M^{re} Spancien, que seul le rachitisme accompagné de tétanie comportait un abaissement important de la calcémie. Grenet devait même écrire, par la suite, que « le calcium sanguin est normal dans les formes pures de rachitisme ».

M^{re} Cola, dans sa thèse (1929), étudiant 26 cas de rachitisme, trouve 60 % d'hypocalcémie avec un taux de Calcium ne tombant pas au dessous de 80 mgr.

Bentegeat, dans sa thèse (1940), trouve que sur 12 obser-

vations, la calcémie a été normale 7 fois (104 à 120 mgr.), augmentée 2 fois (139 à 125 mgr.), légèrement abaissée dans 3 cas seulement (86, 94, 98 mgr.).

Il semble donc, d'après les différents auteurs, que l'hypocalcémie ne soit pas de règle, et que si elle existe, elle demeure légère.

2° LE CALCIUM IONISÉ.

En réalité c'est du Calcium ionisé, seul actif, dont il convient de tenir compte. Ses variations ne sont pas fatalement proportionnelles à celles du Calcium total, et dépendent en partie du taux des protéines.

Bentegeat, dans sa thèse, trouve un Calcium ionisé généralement compris dans les limites inférieures de la normale (42 à 43 mgr. ‰). Les protéines nécessaires à la détermination du Ca ionisé, furent trouvées souvent augmentées avec principalement une hyperalbuminémie.

Nous avons vu que le taux du Ca ionisé pouvait aussi dépendre, dans une certaine mesure, de l'équilibre acido-basique du plasma. L'acidose, augmentant le Ca ionisé, empêcherait par ailleurs la transformation du phosphore organique en phosphore minéral et favoriserait la redissolution du Ca osseux. Expérimentalement, les auteurs ont attiré l'attention sur l'influence que prenait l'acidité ou l'alcalinité du régime dans la détermination du rachitisme. Lecoq souligne le rôle de l'alcalose dans le développement du rachitisme. Stenbock, Bellin et Weist ont récemment constaté que chez le rat, la vitamine D alcalinise les urines et abaisse très nettement le pH du contenu intestinal. Mac Collum et Shelling, Bergeim, ont cependant montré qu'on peut déterminer le rachitisme aussi bien avec un régime acide qu'avec un régime alcalin.

Au cours du rachitisme infantile, il a semblé tout d'abord que l'acidose se présentait avec une certaine constance. Leenhardt, Boucomont et Cayla la citent sur le même plan que l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie et l'hyperphosphatasémie. Blum, Delaville et Van Caulaert considè-

rent également l'abaissement de la R. A. comme constante au cours du rachitisme. Cette acidose n'a cependant pas été constamment retrouvée par les différents auteurs. Shohl, Brown, Rose, Smith et Cozard ont le plus souvent constaté une tendance à l'alcalose.

Devant la discordance des résultats apportés, il paraît difficile d'accorder une place importante au déséquilibre acido-basique dans la pathogénie du rachitisme. Par ailleurs, on ne peut conclure à un état d'acidose ou d'alcalose, d'après les seules valeurs de la R. A. La mesure du pH est nécessaire pour nous renseigner de façon certaine sur l'équilibre ionique des humeurs. Or, M^{re} Cola écrivait dans sa thèse, à propos du rachitisme, « que la R. A. soit normale ou diminuée, la valeur du pH sanguin n'est point modifiée ».

Le rachitisme ne s'accompagnant pas de variations notables du pH, on ne peut donc envisager les perturbations du métabolisme phospho-calciqque comme étant sous la dépendance d'un déséquilibre acido-basique.

Résultats personnels.

La calcémie fut recherchée dans 43 de nos observations. Il n'a jamais été noté d'hypercalcémie, la valeur la plus élevée étant de 115 mgr. Par contre, l'hypocalcémie fut particulièrement fréquente. Le taux du calcium sérique fut inférieur à 90 mgr. dans 74,4 % des cas. Dans 12 observations, on relève une hypocalcémie inférieure à 70 mgr., les valeurs les plus basses étant : 59, 57,5, 50,9 et 42 mgr.

Ces hypocalcémies sont en général accompagnées de signes cliniques de téτανie. Comme nous le verrons, 14 de nos observations associent rachitisme et spasmophilie.

Dans 38 observations, le dosage simultané du calcium et des protéines totales, a permis de calculer le taux du calcium ionisé d'après l'abaque de Mac Lean et Hastings.

Dans 26 cas (70,2 %), le calcium ionisé est inférieur à 42 mgr. ‰ , limite inférieure des valeurs normales.

L'abaissement du calcium total s'accompagne donc en général d'un abaissement du calcium ionisé, mais il n'y a pas de concordance absolue, certaines hypocalcémies pouvant coexister avec un taux normal de calcium ionisé.

La recherche du test de Sulkovitch a toujours été négative lors des hypocalcémies inférieures à 70 mgr.

Le dosage systématique des protéines ne nous a pas montré de perturbations importantes. Nous n'avons pas retrouvé la tendance à l'hyperprotéïnémie, signalée dans la thèse de Bentégeat, mais dans quelques cas, une hypo-protéïnémie (43, 40,5, 45 gr. ‰). Le plus souvent, le taux des protéines oscille entre 50 et 70 gr., valeurs normales chez le nourrisson.

En conclusion, nos résultats prouvent la fréquence de l'hypocalcémie au cours du rachitisme, hypocalcémie souvent plus importante que classiquement signalée par les auteurs.

Dosage de la calcémie.

Pour la détermination de la calcémie, il fut utilisé la méthode de Kramer et Tisdall, modifiée par Clark et Collip et la méthode au complexon.

DOSAGE DU CALCIUM TOTAL DU SÉRUM PAR LA MÉTHODE DE KRAMER ET TISDALL, MODIFIÉE PAR CLARK ET COLLIP.

Principe : le Calcium est précipité directement du sérum sous forme d'oxalate, lequel est titré ensuite au permanganate de potassium.

Technique : Introduire dans un tube de centrifugeuse, 5 à 2 cc. de sérum clair, 2 cc. d'eau distillée et 1 cc. d'une solution d'oxalate d'ammonium à 4 %. Mélanger soigneusement et laisser reposer une demi-heure. Agiter à nou-

veau, centrifuger et éliminer le liquide surnageant. Essuyer l'extrémité du tube avec un papier filtre. Reprendre le précipité et le laver avec 3 cc. d'ammoniaque diluée. Centrifuger à nouveau la suspension et éliminer comme précédemment le liquide surnageant. Ajouter 2 cc. d'acide sulfurique N, remuer avec un agitateur, de façon à faciliter la dissolution du précipité ; placer le tube dans un bain-marie bouillant, environ une minute. Titrer avec une solution de $Mn\ 0^{\circ}K\ N/10$ jusqu'à ce qu'une coloration mauve persiste environ une minute. S'il est nécessaire, pendant la titration, chauffer à nouveau le tube en le plaçant dans le bain-marie à 70-75°.

On calcule le taux de Calcium d'après la quantité de permanganate utilisé.

MÉTHODE AU COMPLEXON.

Cette nouvelle méthode fut la plus souvent utilisée. Elle permet de déterminer la calcémie avec un seul cc. de sérum et c'est par ailleurs une méthode rapide et fidèle. Les écarts de ses résultats avec ceux de la méthode précédente sont faibles, ne dépassant pas les limites d'erreurs.

Le principe repose sur la propriété que possède le complexon III (sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique) de dissimuler en milieu alcalin, en le complexant, l'ion Ca à ses réactifs de précipitation et de coloration usuels. Le terme du dosage est apprécié à l'aide d'un indicateur pour métaux : la murexide, virant du bleu violacé au rouge en présence des ions Ca libres.

Le virage étant difficile à saisir dans les conditions de concentration de la calcémie, on utilise l'excellent virage que donne cet indicateur avec les ions nickel libres. On utilise un excès connu de complexon, dont le résidu est dosé par une solution titrée de nickel.

Pour obvier à la coloration propre du sérum et à l'interférence du magnésium, le calcium est séparé au préalable à l'état d'oxalate, le sérum étant amené à un $pH < 6$,

cinq minutes au moins avant l'addition d'oxalate. L'addition ultérieure d'une quantité calculée d'ammoniaque permet la redissolution des traces de protéines qui précipitent en milieu acide.

Test de Sulkovitch.

Le principe consiste à apprécier macroscopiquement l'intensité de la précipitation du Ca de l'urine par un réactif oxalaté.

Réactif employé :

Acide oxalique	2,50 gr.
Oxalate d'ammonium	2,50 gr.
Acide acétique concentré .	5 cc.
Eau distillée	q. s. p. 150 cc.

Technique :

A 5 cc. d'urine, on ajoute 2 cc. de réactif et on apprécie l'intensité du précipité blanc opalescent instantanément formé.

L'absence d'un tel précipité permet de conclure à l'existence d'une calcémie voisine ou inférieure à 70 mgr.

	Observation	N°	Age	Calcium total mgr. °/∞	Protéines gr. °/∞	Calcium ionisé mgr. °/∞	Test de Sulkovitch	Phosphore mgr. °/∞	Phospho- tases U. R.
Rachitismes ostéomalaciques	J... Jean Bernard.	938	15 m.	90	67	41		40	24
	F... Martine	1.852	16 m.	100	63,4	47		30	19,5
	Y... Marie-Christ.		19 m.	83	68	35,5		28	31
	B... Souïda	1.571	20 m.	82	65	37		28	
Rachitismes dystrophiques	B... Joël	1.748	23 m.	57,5	61,4	26		22	24,8
	R... Jean-Pierre	2.502	13 m.	50,9	55,6	24		31	36
	L... Roger		2 ans 1/2	76,8	74	32		30	50
	P... Joelle	2.322	2 ans	92	66	42		52	3,3
Séquelles de rachitisme dystrophique									
Rachitismes importants avec décalcification marquée	M... Beniazi	2.215	11 m.	100	66,5	40		30	7
	M... Dominique	2.219	22 m.	88	51	34		30	23,4
	T... Meharka	2.559	17 m.	68	57	35	+	26	28,4
	H... Patrick	2.498	9 m.	73			+	38	47
	L... Serge	2.627	8 m.	60				36	27,6
	C... Joël	2.625	9 m.	63	65	28		28	50
	G... Arlette		23 m.	83	73	35	+	33	27,7
	M... Antoine	2.682	10 m.	68	64	28		20	22
	S... Zahra	2.037	13 m.	88	62,4	42	+	30	15
	M... André	1.911	15 m.	90	58,8	44	+	39	6
Rachitismes moyens	C... Christian	1.906	9 m.	98	53,5	50		30	11,4
	G... Dominique	1.968	9 m.	89	51	47		23	9,7
	B... Dantel	1.989	10 m.	106	57,2	52	+	30	15
	J... Gisele	2.314	10 m.	77				32	6
	M... Martine	2.353	23 m.					30	21
	R... Nordine	2.405	5 m.	76	40,5	44	+	32	11,5
	K... Natif	2.442	5 m.	79	52	41	±	30	12,3
	C... René	2.538	16 m.	90				30	34
	B... Jean-Paul	2.624	6 m.	90	49	48	+	42	19,6
	T... Roger		4 m.	80	66	36	±	35	29,2

	Observation	N°	Age	Calcium total mgr. ‰	Protéines gr. ‰	Calcium ionisé mgr. ‰	Test de Sulkovitch	Phosphore mgr. ‰	Phospha- tases U. R.
Rachitismes (discrets)	G... Michel	1.903	5 m.	81	56,7	40	+	30	15
	M... Bruno	2.082	10 m.	115	64,5	52	+	30	5,1
	G... René	1.990	8 m.	90	43	51	+	30	9,5
	A... Jacques	2.312	5 m.	77	56	38		30	7
	G... Marie-Rose	2.357	18 m.	71	69,6	30	±	35	24
	D... Viviviane	2.391	8 m.	63			—	28	16
	F... Michelle	2.585	1 an	72	62,9	32,5	—	30	24
	B... Bernard	2.476	9 m.	68	54,6	35	—	39	24
	B... Guilhem	2.403	6 m.	62	53	31	—	33	35
	S... Antoine		9 m.	78	69	34	—	45	18,5
	R... Michel	2.665	8 m.	42	60	19		38,5	17,2
	B... M... Abdel ..	2.652	6 m.	76	68	33	—	26	27
	G... Jackie	2.700	13 m.	70	56,5	34		30	16
	D... Fulvio	2.701	10 m.	59	63	26	—	32,5	44
	B... Djitali	2.655	11 m.	62	70	26	—	35	22
Hypotrophie sans signes radiologiques de rachitisme	F... Jacqueline ..	2.666	13 m.	73	57,5	35		26	20

CHAPITRE II

LA PHOSPHATEMIE

Nous avons vu que les études effectuées sur le rachitisme expérimental accordaient une importance égale aux perturbations du Phosphore et du Calcium. En 1919, Iversen et Lenstrup signalèrent, les premiers, l'hypophosphatémie du rachitisme. Par la suite, les différents travaux ont rendu classique cette notion.

Avant d'envisager les perturbations du Phosphore au cours du rachitisme, il convient d'en rappeler brièvement les principales étapes métaboliques et de fixer les taux physiologiques de la phosphatémie chez l'enfant.

Les différentes formes du phosphore sanguin.

Le Phosphore peut se présenter dans le sang à l'état de combinaisons minérales ou organiques.

1° *Le phosphore minéral* est représenté principalement par des orthophosphates se localisant à peu près exclusivement dans le sérum et en majeure partie ionisés. Une fraction des phosphates minéraux n'est pas ultrafiltrable et correspond au phosphate tricalcique colloïdal, non dialysable, et à des combinaisons avec les protéines plasmatiques.

2° *Le phosphore organique* entre dans la constitution des phosphoglucides et des phosphoaminolipides (lecithines).

Régulation de la phosphatémie.

La phosphatémie est fonction des différents processus intervenant sur l'absorption et l'élimination du Phosphore.

L'absorption du Phosphore s'accomplit lorsqu'il se trouve à l'état ionisé. Grâce à des réactions enzymatiques, probablement phosphatases alcalines de l'intestin, le Phosphore se trouve libéré de ses liaisons organiques. Les phosphates ne sont cependant correctement absorbables que si les cations auxquels ils peuvent s'unir (Ca, Mg, fer) sont en faible quantité. Ainsi un trouble de l'absorption du Calcium pourrait être à l'origine de la formation de phosphate de Ca insoluble, éliminé dans les matières.

Pour Lichtwitz, l'absorption du Phosphore réclamerait un pH alcalin. Ainsi l'absorption intestinale basse, en milieu alcalin, s'opposerait à l'absorption haute, acide, du Ca.

L'élimination phosphorée se fait par les selles et surtout par l'urine. La phosphaturie représente normalement 60 % de l'élimination. Le taux de la phosphaturie est en réalité très variable, du fait des facteurs susceptibles d'influencer la réabsorption tubulaire du P.

1° *Facteur humoral*. La réabsorption du P est profondément influencée par les apports en Phosphore. Elle augmente dès que ceux-ci diminuent et inversement.

L'élimination du Phosphore dépend également du taux dans le filtrat glomérulaire, de certains acides aminés comme le glycocolle et l'alanine, et du glucose. Il semble qu'il y ait compétition entre la réabsorption de ces corps et celle du Phosphore.

2° *Facteur hormonal*. L'élimination urinaire du Phosphore est principalement sous la dépendance des parathyroïdes; il est actuellement admis depuis les travaux d'Albright que l'hormone parathyroïdienne augmente l'élimination du Phosphore, en réduisant sa réabsorption par les cellules des tubes contournés.

3° Quant à la *vitamine D*, elle entraîne, du moins chez les hypoparathyroïdiens, la même hyperphosphaturie que l'extrait parathyroïdien, mais cet accroissement de l'élimination rénale du phosphore serait dû à une augmentation de la filtration glomérulaire, et non à une réduction de la réabsorption tubulaire (Klein et Gow).

La phosphatémie chez l'enfant normal.

Nous n'envisagerons que le taux du Phosphore minéral, dont il importe principalement de considérer les variations au cours du rachitisme. Les dosages effectués par les différents auteurs sont quelque peu dissemblables, les techniques employées ne sont en effet pas toujours les mêmes, et les dosages portent tantôt sur le sang total, tantôt sur le plasma, tantôt sur le sérum.

Hess et Gutmann trouvent dans le sang total, des valeurs comprises entre 40 à 48 mgr. p. 1.000 cc.

Dorlencourt et M^{lle} Spancien établissent la phosphatémie normale entre 47,5 et 50 mgr.

Leenhardt, Boucomont et Cayla indiquent 50 mgr. dans le plasma et 48 mgr. pour le sang total.

Dans certaines conditions, on pourrait noter des *modifications physiologiques de la phosphatémie* :

- *variations saisonnières* signalées par Hess. La phosphatémie serait plus élevée en été qu'en hiver. En réalité, Andersen ne note pas de variations importantes.
- *variations alimentaires*. Lesné, de Gennes et Guillaumin opposent la phosphatémie de l'enfant nourri au sein ; 53 mgr. p. 1.000 cc. de sérum, à celle plus basse de l'enfant nourri au lait de vache : 48 mgr.

Tenant compte ainsi de certaines réserves, il semble

que l'on puisse fixer comme normale une phosphatémie comprise entre 40 et 50 mgr.

Pour Leenhardt, Boucomont et Cayla, doit être considérée comme pathologique, une phosphatémie inférieure à 40 mgr.

Chez 6 enfants apparamment indemnes de rachitisme, nous avons trouvé une phosphatémie moyenne de 44.1 mgr. avec des variations de 40 à 49 mgr.

		P p. 1.000 cc. de sang total
V... Daniel	20 mois	40 mgr.
M... Anna	17 mois	49 —
B... Françoise	18 mois	49 —
L... Alain	10 mois	45 —
P... Bernard	14 mois	40 —
M., Brigitte	8 mois	42 —

Les variations de la phosphatémie au cours du rachitisme.

Depuis Iversen et Lenstrup, l'hypophosphatémie fut considérée par la plupart des auteurs comme l'un des éléments caractéristiques du syndrome biologique du rachitisme.

Les variations du phosphore minéral furent les seules envisagées. Or l'hypophosphatémie serait globale, et porterait sur le phosphore organique aussi bien que sur le phosphore minéral. Guest a, en effet, montré que dans les globules rouges, l'adénosine triphosphroïque et les phosphohéxoses sont diminués.

Lesné, de Gennes et Guillaumin signalaient que pendant la période active du rachitisme, le taux du P sanguin est constamment et considérablement abaissé. Ils donnent comme valeur moyenne de la phosphatémie 30 mgr., avec des chiffres extrêmes de 18 à 13 mgr. Par contre, au cours des lésions rachitiques anciennes et fixées, ils notent que la phosphatémie semble normale.

Par la suite Leenhardt, Boucomot et Cayla, dans 10 cas étudiés, trouvent une hypophosphatémie de 34,8 mgr. à 9 mgr., avec une moyenne de 23 mgr.

L'hypophosphatémie n'a cependant pas été retrouvée constamment par les auteurs. Hess et Unger signalent, en 1922, que des valeurs normales de Phosphore inorganique peuvent être trouvées au cours du rachitisme.

M^{lle} Cola (1929) et Bentegeat (1940) dans leurs thèses, n'ont pas toujours retrouvé l'hypophosphatémie classique qui, lorsqu'elle existait, demeurait légère ; dans quelques cas ils trouvèrent même une hyperphosphatémie.

Carvahlo et ses collaborateurs trouvèrent un taux de Phosphore sérique abaissé dans 52 % ; augmenté dans 12 % et normal dans 36 % des 65 cas de rachitisme, étudiés à l'institut national de puériculture de Rio-de-Janeiro en 1942.

Klasmer, en 1944, constate que, chez la plupart des enfants rachitiques, la phosphatémie est absolument normale. Elle fut trouvée constamment abaissée seulement dans les rachitismes sévères.

A la lumière de ces différentes constatations il convient donc d'envisager :

LES VARIATIONS DE LA PHOSPHATÉMIE AU COURS DE L'ÉVOLUTION DU RACHITISME.

Hess, Gyorgy, Mouriquand, admettent que l'hypophosphatémie est précoce, précédant les manifestations cliniques et même radiologiques, qu'elle est proportionnée à l'activité du rachitisme, son retour à la normale se faisant en même temps que la guérison.

Bloch et Faber, présentant au deuxième congrès international de pédiatrie une statistique de 71 cas, trouvent dans 13 cas un abaissement isolé de la calcémie avec phosphatémie normale. Ils estiment que lorsque l'hypophosphatémie fait défaut, il s'agit d'un rachitisme peu évolutif ou d'un début de guérison.

À l'opposé des constatations précédentes, selon Mar-

fan, Dorlencourt et M^{re} Spancien, l'hypophosphatémie fait généralement défaut au début du rachitisme ou elle est peu accusée. C'est dans le rachitisme déjà un peu ancien qu'on la constate. Leenhardt, Boucomont et Cayla estiment cependant qu'il n'y a pas de relation entre le taux de phosphatémie et l'intensité des lésions.

Nous voyons ainsi que si l'hypophosphatémie est en général de règle, elle peut manquer. Dans certains cas même, on se trouve en présence d'une hyperphosphatémie. Carvahlo la constate dans 12 % de 65 cas de rachitisme. Bentegeat, sur 12 cas, constate deux hyperphosphatémies : 59 et 89 mgr.

La tétanie souvent associée au rachitisme, peut en effet s'accompagner d'hyperphosphatémie. Sur une série de 80 cas de tétanie infantile, Marples et Crump trouvent dans 25 % des cas un P inorganique dépassant 70 mgr.

Comme le fait remarquer Fanconi, l'apparition de la tétanie n'est pas en rapport avec l'intensité du rachitisme : il semble, au contraire, que ce soient les enfants présentant un rachitisme léger qui font une tétanie. Une prédisposition à la labilité du métabolisme phospho-calcique semble se manifester chez certains sujets. Quelques séances de rayons U. V. ou une cure incomplète de vitamine D suffiraient ainsi à élever le taux du Phosphore au-dessus de la normale et à abaisser celui du Calcium.

Pour notre part, même chez les sujets présentant des signes de spasmophilie (Chovsteck, Lust), nous n'avons jamais constaté d'hyperphosphatémie.

Au cours du *rachitisme rénal* il est également classique de rencontrer une hyperphosphatémie. Il s'agit d'une néphropathie par insuffisance glomérulaire chronique, se manifestant au point de vue humoral par une rétention azotée, une acidose et une hyperphosphatémie associée à une calcémie normale ou légèrement abaissée.

Résultats personnels.

Pour nos 44 observations, le dosage du phosphore inorganique dans le sang total a révélé une hypophosphatémie presque constante, puisque le taux du phosphore fut inférieur à 40 mgr. ‰ dans 93,1 % des cas.

Le plus souvent l'hypophosphatémie est modérée, étant comprise entre 30 et 39 mgr. dans 29 observations. Elle est cependant importante dans 11 observations, s'abaissant à des valeurs situées entre 28 et 20 mgr.

C'est seulement dans 4 observations que le phosphore se trouve à un taux normal : 52, 45, 42 et 40 mgr.

Nous n'avons jamais rencontré l'hyperphosphatémie, en particulier lors de l'association de spasmothylie.

Dans l'ensemble il n'y a pas de proportionnalité entre les variations de la phosphatémie et celles de la calcémie, l'hypophosphatémie coïncide parfois avec des calcémies normales ou légèrement abaissées.

En conclusion, l'hypophosphatémie, presque toujours retrouvée au cours de nos observations, se présente comme la perturbation humorale du rachitisme la plus constante.

Méthode de dosage utilisée pour la détermination du phosphore minéral du sang.

Les dosages du phosphore minéral du sang furent effectués suivant la méthode colorimétrique, céruléo-molybdique.

Principe. — On dose le phosphore minéral du sang sur filtrat trichloracétique. En présence d'un réactif sulfo-molybdique, il y a formation de phospho-molybdate qui, en présence d'un réducteur (hydroquinone), donne une coloration bleue titrable à l'aide de l'électrophotomètre de Meunier.

Technique. — A 2 cc de sang prélevé sur Protoxalate neutre de potassium, on ajoute :

eau distillée	4 cc.
acide trichloracétique	4 cc.

et on filtre sur filtre sans phosphore.

On prépare ensuite deux tubes :

Premier tube :

filtrat précédent	5 cc.
eau distillée	12 cc.
réact. sulfomolybdique	1 cc.
solution d'hydroquinone	1 cc.
solution de sulfite de soude	1 cc.

Deuxième tube :

eau distillée	17 cc.
réact. sulfomolybdique	1 cc.
solution d'hydroquinone	1 cc.
solution de sulfite de soude	1 cc.

Mélanger chaque tube, attendre 30 minutes, et faire le dosage colorimétrique à l'aide de l'électrophotomètre de Meunier (écran 72). On soustrait du chiffre d'absorption, trouvé pour le premier tube, celui trouvé pour le deuxième. Pour avoir le taux de phosphore il suffit de se reporter à la courbe d'étalonnage.

CHAPITRE III

LES PHOSPHATASES ALCALINES

La calcémie et la phosphatémie ne nous renseignent que très imparfaitement sur les conditions du milieu dans lesquelles l'ossification se réalise, puisque seule une faible partie du Ca et du P sanguin (fraction ionisée) participe à ce processus. Différents enzymes, probablement sécrétés par les ostéoblastes, participent au ravitaillement de la matrice protéique en ions Po^4 , et par suite à la précipitation de phosphate tricalcique.

Robison découvre, en 1923, une phosphatase alcaline, qui par hydrolyse des esters phosphoriques du sang provoquerait une augmentation locale du phosphore minéral. Si on immerge une coupe d'épiphyse tibiale de jeune rat dans une solution contenant des ions Ca à une concentration analogue à celle du sang et un ester phosphorique, le β glycerophosphate de sodium, à un pH voisin de celui du sang, on constate un dépôt de phosphate tricalcique strictement localisé aux cartilages de conjugaison. Ce phénomène n'a pas lieu si on détruit la phosphatase.

En réalité, l'hydrolyse phosphatasique n'est que le chaînon terminal d'une suite de réactions enzymatiques, et la phosphatase alcaline ne suffit pas, à elle seule, à déterminer la précipitation de phosphate tricalcique.

Pour Gutmann des ions Po^4 pourraient également provenir des produits de dégradation du glycogène intra-osseux sous l'influence de phosphorylases.

Enfin Cartier estime que des transphosphorylases permettraient la formation de pyrophosphate à partir de l'adé-

nosine triphosphorique. Quoi qu'il en soit, le taux des phosphatases alcalines nous renseigne sur l'activité des ostéoblastes, et l'on conçoit qu'il puisse être perturbé dans les troubles de l'ossification.

Des phosphatases alcalines ont également été retrouvées au niveau des différents tissus, en particulier au niveau de la muqueuse intestinale (Grosser et Husler 1912) et des cellules des tubes urinifères (Kay 1926) où elles semblent jouer un rôle important dans l'absorption et la réabsorption du Phosphore.

La phosphatasémie normale.

Les phosphatases étant des enzymes capables de libérer de l'acide phosphorique à partir de divers substrats, la détermination de l'activité phosphatasique consiste à mettre en contact le sérum et un substrat qui est le β glycéro-phosphate de soude. Cette détermination dépend d'un certain nombre de conditions de pH, température et durée de réaction. Ainsi s'expliquent les différents résultats auxquels aboutissent les méthodes proposées par Bodanski, Roberts, Kay ou Cayla.

Roche et Courtois précisent qu'il n'existe aucune dimension commune entre les différentes unités phosphatasiques. L'on est en droit de comparer les résultats des dosages de phosphatasémie que s'ils ont été obtenus avec une seule méthode.

L'unité Bodanski est la plus couramment utilisée. Les valeurs normales chez l'adulte seraient comprises entre 1,5 et 5 U. B. ; chez l'enfant Bodanski donne comme valeurs limites 5 et 14 U. B., avec comme moyenne 7 U. B. La phosphatasémie de l'enfant serait donc sensiblement le double de celle de l'adulte.

Nous avons effectué toutes nos déterminations d'activité phosphatasique suivant la méthode de Roberts. Les valeurs normales chez l'adulte seraient comprises entre 3 et 5,5 U. R.

Chez 6 enfants, apparemment normaux, nous avons trouvé des valeurs oscillant entre 2,5 et 11,2 U. R. avec comme moyenne 5,7 U. R.

		Phosphatase U. R.
V... Daniel,	20 mois.....	6
M... Anna	17 mois.....	4,5
B... Françoise,	18 mois.....	5
L... Alain,	10 mois.....	2,5
P... Bernard,	14 mois.....	5
M... Brigitte,	8 mois.....	11,2

On peut ainsi se demander si les valeurs de 6 à 20 U. R. données par Boulanger comme normales chez l'enfant ne sont pas un peu trop élevées.

La phosphatasémie au cours du rachitisme.

L'augmentation des phosphatases alcalines au cours du rachitisme, fut signalée par Demuth en 1925. Par la suite, cette notion fut confirmée et désormais classique.

Expérimentalement si le rachitisme produit chez le rat n'entraîne pas d'élévation de la phosphatase alcaline du sérum (Iber), l'activité phosphatasique des os présente, par contre, une forte augmentation, atteignant un maximum d'intensité en 10 à 15 jours (Roche et M^{lle} Simonot).

Chez des poussins recevant un régime carencé en vitamines D., Motzok et Wynne constatent une élévation du taux de la phosphatase alcaline du plasma, proportionnelle à la gravité du rachitisme.

Andersen considère l'hyperphosphatasémie comme constante après étude de 21 enfants rachitiques de 3 à 27 mois, Leenhardt, Boucomont et Cayla, aboutissent aux mêmes conclusions. Enfin, Pautrat, puis Klasmer, constatent que l'élévation des phosphatases semble plus constante que l'hypophosphorémie.

L'hyperphosphatasémie ne semble pas cependant toujours retrouvée. Carvahlo trouve une hyperphosphatasémie dans 62,8 % des cas. Morris et ses collaborateurs estiment que le taux des phosphatases s'élève au-dessus des limites normales seulement dans 48,1 % des enfants au dessous de 2 ans, présentant des signes cliniques ou radiologiques de rachitisme.

Bentegeat, dans sa thèse, trouve dans l'ensemble une phosphatasémie peu perturbée, et il en déduit que les rachitismes en activité ne semblent pas s'accompagner fatalement d'hyperphosphatasémie.

Devant la diversité des résultats, il convient de tenir compte des valeurs de phosphatasémie considérées comme normales. Mais il faut surtout envisager les variations possibles de l'activité phosphatasique au cours de l'évolution du rachitisme. D'après Lelong, le taux des phosphatases serait le meilleur test d'activité du rachitisme. La phosphatasémie, témoin de la période active du rachitisme, ne serait donc pas forcément proportionnelle à l'intensité des lésions cliniquement constatées. Ceci explique que l'on puisse trouver un taux élevé de phosphatases avec, cependant, des signes radiologiques encore discrets. Andersen admet même, qu'au début du rachitisme, l'activité exagérée des phosphatases peut exister seule, avant toute autre altération humorale ou tout signe de rachitisme. A l'opposé, on peut être en présence de lésions radiologiques encore importantes, contemporaines cependant d'une activité phosphatasique peu perturbée, le rachitisme n'étant plus en poussée évolutive (Bodanski et Jaffe).

Ces considérations ne sont cependant que de pures hypothèses car il est bien difficile de juger cliniquement de l'activité de l'affection. Il semble cependant que la phosphatasémie soit un test permettant d'étudier avec assez de précision l'évolution de la maladie et sa réponse au traitement.

Résultats personnels.

Le dosage des phosphatases alcalines fut pratiqué dans 43 observations. Dans 11 observations les phosphatases ne sont pas perturbées, étant comprises entre 3,3 U. R. et 12,3 U. R.

Une hyperphosphatasémie légère est à retenir dans 9 observations, où les valeurs s'échelonnent entre 15 et 19,6 U. R.

Enfin, dans 50 % des cas, les phosphatases sont très nettement augmentées, étant supérieures à 20 U. R., certaines valeurs sont même particulièrement élevées : 44, 47, 50, 50 U. R. Cette hyperphosphatasémie est rencontrée avec une particulière fréquence au cours des rachitismes sévères, s'accompagnant de dystrophies et d'une décalcification importante.

La phosphatasémie peut être considérée comme perturbée dans 67,4 % de nos observations. L'élévation des phosphatases alcalines nous paraît ainsi un témoin biochimique important du rachitisme.

Mode de détermination de l'activité phosphatasique.

Les phosphatases furent dosées suivant la technique de Roberts, adaptée en vue de la colorimétrie, à l'aide de l'électrophotomètre de Meunier.

Principe. — L'activité phosphatasique du sang est mesurée par la quantité de phosphore inorganique libérée du β glycéro-phosphate de sodium dans les conditions définies par Roberts. L'unité Roberts correspond à 1 mgr. de phosphore libéré par 100 cc. de sang, agissant sur un excès de β glycéro-phosphate pendant 2 heures, à une température comprise entre 38° et 40° et à un pH situé entre 8,8 et 9,2.

Technique. — On met dans un tube : 2 cc. de sang prélevé sur protoxalate neutre de potassium, avec :

eau distillée	2,3 cc.
soude N/10	0,7 cc.
solution de β glycérophosphate.	1 cc.

On laisse à l'étuve pendant deux heures, puis on ajoute 4 cc. d'acide trichloracétique, on filtre et l'on procède au dosage du phosphore inorganique par la réaction céruléo-molybdique.

Le calcul de l'activité phosphatasique consistera alors à soustraire le taux du phosphore avant activité de celui trouvé après activité.

Si par suite de l'étalonnage de l'appareil les taux de phosphore sont exprimés pour un litre de sang, il convient de ramener ce taux à 100 cc. suivant la définition de l'unité Roberts.

CHAPITRE IV

ACTION DU TRAITEMENT SUR LES PERTURBATIONS HUMORALES DU RACHITISME

L'action favorable de la lumière dans la prévention et le traitement du rachitisme est connue depuis bien longtemps. Huldshinsky en avait localisé l'efficacité dans la région ultra-violette.

A la suite de l'action efficace de l'huile de foie de morue, vulgarisée en France par Bretonneau et Trousseau, on découvrit que le facteur antirachitique liposoluble était le dehydrocholestérol, provitamine D, devenant actif après irradiation par les rayons U. V. Après son isolement, en 1931, la vitamine D a donc été reconnue à la base du traitement du rachitisme.

Il est intéressant de préciser l'action du traitement vitaminé sur les perturbations humorales du rachitisme.

On sait depuis longtemps que les rayons U. V. étaient capables, à eux seuls, de corriger les troubles du métabolisme phospho-calcique. Lesné, de Gennes et Guillaumin avaient publié, en 1924, que la calcémie s'élève dès la huitième séance d'irradiation et se poursuit régulièrement jusqu'à la troisième semaine; et que la phosphatémie s'élève également rapidement, souvent du simple au double. On a même signalé que, dans certains cas, le taux du Phosphore pouvait s'élever plus rapidement que celui du Calcium, expliquant ainsi les crises de tétanie, parfois signalées au début des traitement par les rayons U. V.

Le traitement vitaminique ne semblerait donc pas agir avec la même rapidité sur les différentes perturbations humorales. Pour Andersen, tandis que le Phosphore et le Calcium remontent à la normale au cours du premier mois de traitement, la phosphatasémie ne tombe à son taux physiologique qu'entre le 65^e et le 104^e jour ; cette notion ne paraît cependant pas vérifiée, il semble au contraire que le traitement agisse rapidement sur l'activité phosphatasique. Boulanger signale, en effet, que le taux des phosphatases, commençant déjà à diminuer entre le 4^e et le 12^e jour du traitement, redevient normal ou subnormal en quelques semaines.

Comme nous le verrons, nos observations conduisent, dans l'ensemble, aux mêmes conclusions. La normalisation du taux des phosphatases semble la plus rapide, précédant celle de la phosphatémie, et en particulier, celle de la calcémie.

Le retour à la normale des phosphatases serait peut-être précédé par une élévation transitoire de la phosphatasémie. En effet, pour Leenhardt, Boucomont et Cayla, l'activité des phosphatases est nettement accrue par les premières expositions aux rayons U. V., elle décroît ensuite après de longues expositions.

Il semble que l'on puisse rapprocher de cette constatation l'une de nos observations (obs. 2.585), où le taux des phosphatases à 24 U. R. est passé à 30 U. R. 14 jours après l'administration d'une ampoule de 15 mgr. de vitamine D₂, pour atteindre 15 U. R. 15 jours plus tard.

Tous les rachitismes ne semblent pas réagir au traitement avec la même intensité.

En général, les rachitismes discrets sont rapidement améliorés sous l'influence du traitement. En l'espace d'un mois les radiographies témoignent déjà d'une importante apposition calcique au niveau des régions dia-épiphysaires, et en même temps le bilan humoral se normalise, bien que la calcémie se trouve encore aux valeurs inférieures de la normale.

Il est cependant des rachitismes où le traitement vitaminique semble se heurter à une importante résistance.

C'est le cas, en particulier, de certaines formes de rachitisme rénal. Debré signale ainsi que le rachitisme du diabète rénal gluco-phosphato-aminé est rarement sensible à la vitamine D. Cette résistance est toutefois variable, certains cèdent à des doses très élevées de vitamine D, d'autres sont totalement résistants.

Certains rachitismes tardifs, comme le font remarquer Albright et Bloomberg, seraient dûs à une résistance intrinsèque à l'action de la vitamine D. Pour Gunther il ne s'agirait pas d'un trouble de l'absorption, mais d'un défaut du mécanisme de calcification.

Résultats personnels.

Nous avons pratiqué des examens biochimiques avant et après administration de calciférol, dans 13 observations.

Une dizaine de jours après la prise d'une seule ampoule de 15 mgr. de calciférol, on constate déjà une amélioration des perturbations humorales. Les phosphatases sont les premières à se normaliser. Dans trois observations (2.357, 2.391, 2.498) la phosphatasémie est redescendue à un taux physiologique 9 à 17 jours après la prise d'une ampoule de 15 mgr. de calciférol. La phosphatémie redevient normale également assez rapidement. Dans deux cas on note cependant une aggravation ; la phosphatémie passant de :

40 à 22 mgr. un mois après une ampoule de 15 mgr. de calciférol (obs. 938) ;

32,5 à 25 mgr. dix jours après une ampoule de calciférol (obs. 2.701).

L'hypocalcémie ne s'améliore en général que lentement, surtout si elle a été importante. Dans l'observation 2.357 elle passe de 71 à 92 mgr. en deux mois, sous l'in-

fluence de deux ampoules de 15 mgr. de vitamine D2. Dans les deux observations suivantes, l'hypocalcémie n'a présenté aucune amélioration au bout d'un mois, alors que la phosphatémie et les phosphatases se sont normalisées.

F... Michelle (obs. 2.585).

Envoyée à l'âge de 1 an pour troubles digestifs rapidement résolutifs.

Chez cette enfant, qui ne se tient pas encore debout, on découvre un rachitisme discret associé à un Chvosteck et un Lust. Les radiographies du carpe montrent une légère décalcification en cupule des extrémités épiphysaires. Les examens de la boratoire font la preuve d'un rachitisme en pleine évolution :

Ca = 72 mgr.
protéines = 62,9 gr.
phosphatases = 24 U.R.
P = 30 mgr.

Test de Sulkovitch négatif.

Un mois plus tard, après l'administration de deux ampoules de stérogyl 15, on note la persistance d'un Chvosteck et d'un Lust.

Les troubles humoraux se sont améliorés, mais la calcémie reste basse :

Ca = 75 mgr.
protéines = 60 mgr.
phosphatases = 15 U.R.
P = 45 mgr.

Le test de Sulkovitch est devenu positif.

G... Arlette.

Dernier né de 7 enfants, ayant été nourri au lait de vache non modifié, et vivant dans des conditions de logement défecueuses.

A l'âge de 23 mois, elle présente un retard pondero-satural moteur (station debout non acquise) et dentaire (9 dents). On note une hyperlaxité ligamentaire au niveau des membres inférieurs, une fontanelle non obturée, un chapelet costal et

des bourrelets épiphysaires. La radiographie du carpe montre une décalcification importante avec aspect vacuolaire, et un élargissement des régions métaphysaires déformées en cupule.

Les examens biologiques confirment le rachitisme :

$$\begin{aligned}\text{Ca} &= 83 \text{ mgr.} \\ \text{P} &= 33 \text{ mgr.} \\ \text{phosphatases} &= 27,7 \text{ U. R.}\end{aligned}$$

Un mois après la prise d'une ampoule de stérogyl 15 :

$$\begin{aligned}\text{Ca} &= 84 \text{ mgr.} \\ \text{P} &= 48 \text{ mgr.} \\ \text{phosphatases} &= 12,9 \text{ U. R.}\end{aligned}$$

Si l'hypocalcémie ne s'est pas améliorée, une nouvelle radiographie du carpe fait cependant la preuve d'une recalcification très importante avec apposition calcique au niveau des lignes métaphysaires.

MODIFICATIONS DES PERTURBATIONS HUMORALES PAR LE TRAITEMENT

Observation	Age	Date	Calcium total mgr. %/100	Protéines gr. %/100	Calcium ionisé mgr. %/100	Test de Sulkovitch	Phosphore mgr. %/100	Phospha- tases U. R.	Traitement
J. Jean-Bernard N° 938	15 m.	31- 3-54 10- 5-54	90 99	67 59,3	41 48	+	40 22	24 1,8	1 Stérogyl 15 7-4-54
A. Jacques N° 2.312	6 m.	27-11-54 24- 1-55	77 91	56 61,8	38 42,5		30 45	7 3,4	1 Stérogyl 15 23-11-54
G. Marie-Rose N° 2.357	18 m.	24-12-54 4- 1-55 15- 1-55	71 82 92	69,6 72,5	30 40		35 45 50	24 4 13	1 Stérogyl 15 26-12-54 1 Stérogyl 15 12-1-55
D. Viviane N° 2.391	8 m.	16-12-54 7- 1-55	63 88			+	28 32	16 8,7	1 Stérogyl 15 25-12-54
F. Michelle N° 2.585	12 m.	25- 1-55 8- 2-55 22- 2-55	72 75 75	62,9 45 60	32,5 42 35	+	30 33,5 45	24 30 15	1 Stérogyl 15 25-1-55 1 Stérogyl 15 10-2-55
C. René N° 2.538	16 m.	3-12-54 8- 1-55	90 93			+	30 40	34 11	Calcium 1 Stérogyl 15 6-12-54
T. Meharka N° 2.559	17 m.	5- 2-55 22- 2-55	68 65	51 58,5	34 31	± -	26 43	28,4 18	1 Stérogyl 15 8-2-55

Observation	Age	Date	Calcium total mgr. ‰	Protéines gr. ‰	Calcium ionisé mgr. ‰	Test de Sulkovitch	Phosphore mgr. ‰	Phospha- tases U. R.	Traitement
H. Patrick N° 2.498	9 m.	8- 2-55 26- 2-55	73 86	57 70	35 37,5	+	38 48	47 12	1 Stérogyl 15 9-2-55
I. Serge N° 2.627	8 m.	9- 2-55 17- 2-55 29- 3-55	60 67 101	68 68	29 45	— ± +	36 50 48	27,6 19,4 12,6	1 Stérogyl 15 11-2-55 2 Stérogyl 15 + calcium
L. Antoine	24 m.	8- 3-55 29- 3-55	76,8 86	74 72	32 38		30 52,5	50 9,5	Calcium 1 Stérogyl 15 9-3-55 16-3-55 24-3-55
D. Fulvio N° 2.701	10 m.	21- 3-55 2- 4-55	59 84	63 58	26 44	— +	32,5 25	44 30,8	1 Stérogyl 15 23-3-55
B. Jean-Paul N° 2.624	6 m.	8- 2-55 2- 4-55	90 88,4	49 73	48 38	++	42 46,5	19,6 14,6	1 Stérogyl 15 10-2-55
G. Arlette	23 m.	15- 3-55 18- 4-55	83 84	73 68	35 36	+	33 48	27,7 12,9	1 Stérogyl 15 18-3-55

En résumé, on peut conclure que l'administration de une ou deux ampoules de 15 mgr. de calciférol est, en général, suffisante pour entraîner une normalisation des perturbations humorales. Le traitement n'agit cependant pas avec la même rapidité sur les différents éléments. L'hyperphosphatasémie, témoin de l'évolutivité du rachitisme, est toujours la première influencée.

Si la phosphatémie revient elle aussi assez rapidement à son taux physiologique, la calcémie, par contre, demeure souvent abaissée, ne se normalisant que très progressivement.

CHAPITRE V

ORIGINE DES PERTURBATIONS HUMORALES RENCONTREES AU COURS DU RACHITISME

Pour tenter d'expliquer les perturbations du métabolisme phospho-calcique, rencontrées au cours de la plupart des rachitismes, il convient d'envisager les différents troubles pouvant porter sur les principales étapes métaboliques : apport, fixation osseuse, excrétion.

1° Troubles de l'apport minéral :

Ils peuvent être dûs à un déficit des ingestions de Calcium ou de Phosphore. Expérimentalement on a pu ainsi faire apparaître chez le rat des lésions rachitiques par déséquilibre du rapport Ca/P de l'alimentation. En fait, nous avons vu que cette étiologie ne doit pas être retenue en clinique, les besoins minéraux étant largement couverts par l'alimentation habituelle du nourrisson.

Par contre, la possibilité d'un trouble de l'absorption du Calcium semble présenter beaucoup plus d'intérêt. Nous avons vu que l'absorption du Calcium peut être entravée par différents facteurs : hypoacidité du milieu, mauvaise digestion des lipides. Mais c'est surtout l'hypovitaminose D qui est à l'origine du déficit de l'absorption calcique. Les résultats expérimentaux de Greenberg aboutissent, en effet, à la conclusion que la vitamine D favorise l'absorption du Calcium, alors qu'elle est sans effet sur celle du Phosphore.

2° Trouble de la fixation osseuse du Calcium et du Phosphore.

La substance fondamentale de l'os peut devenir inapte à fixer les éléments minéraux. Il s'agit alors d'une modification profonde de la trame protéique, expliquant les lésions d'ostéoporose. Aux processus d'ostéoporose s'opposent ceux de l'ostéomalacie où la déminéralisation est essentiellement secondaire à une insuffisance d'apport de Calcium et de Phosphore au niveau de l'os. La transformation du Phosphore organique en Phosphore minéral peut être perturbée par diminution de l'activité des phosphatases, malgré leur augmentation dans le sérum (Lecoq).

Enfin, l'hyperfonctionnement parathyroïdien libérant le Calcium de la substance fondamentale de l'os, entraîne en même temps un remaniement du tissu ostéoïde, le rendant inapte à la calcification.

3° Troubles de l'excrétion minérale.

Il faut réserver également une part importante à l'excrétion minérale qui peut être accrue par exagération de l'élimination intestinale ou rénale. La déperdition du Calcium et du Phosphore peut-être primitive, liée à une déficience rénale. Le plus souvent, l'hyperphosphaturie est secondaire à un hyperfonctionnement parathyroïdien inhibant la réabsorption tubulaire du Phosphore. Cette hyperparathyroïdie, de nature réactionnelle, est provoquée par une hypocalcémie initiale. Elle tend ainsi à rétablir la calcémie, mais provoque l'hypophosphorémie.

Le rachitisme commun.

Le rachitisme habituel, rencontré chez l'enfant de 5 mois à 2 ans, présente un trouble du métabolisme phosphocalcique reconnu depuis longtemps comme secondaire à une hypovitaminose D.

Ce déficit vitaminique serait à l'origine d'une insuffisante absorption intestinale du Calcium, comme l'a démontré Greenberg. D'autre part, Zetterström et ses collaborateurs, utilisant une vitamine D₂ hydro-soluble, ont démontré que la vitamine D active les phosphatases alcalines de l'os et accessoirement celles du rein et de la muqueuse intestinale. Or, pour Goldsmith, les phosphatases ayant été envisagées comme jouant un rôle dans l'absorption intestinale, la réabsorption tubulaire et la déposition de phosphate tricalcique sur l'os, une déficience en vitamine D pourrait entraîner une diminution de l'absorption intestinale, une perte excessive de phosphate par le rein et un ralentissement de l'ossification, les trois aspects essentiels du rachitisme.

Pour Albright et Bodanski, l'hypophosphatémie ne serait pas primitive, mais secondaire à une hyperparathyroïdie venant diminuer la réabsorption rénale du Phosphore. Cette hyperparathyroïdie serait de nature réactionnelle, secondaire à une hypocalcémie initiale. Patt et Luckhardt, à la suite de perfusions effectuées chez le chien, ont en effet mis en évidence qu'une calcémie basse est un stimulus direct de la sécrétion parathyroïdienne. Expérimentalement Ham constate que l'hypertrophie des parathyroïdes se manifeste chez l'animal, seulement au cours des rachitismes à Calcium bas, et non au cours des rachitismes à Phosphore bas.

Rachitisme et spasmophilie.

La réaction parathyroïdienne est probablement très variable selon les cas, ce qui explique la variabilité de la calcémie au cours du rachitisme, et la possibilité de manifestations de tétanie. Comme le signale Fanconi, « il n'est pas exclu que la prédisposition à la tétanie soit due à une insuffisance constitutionnelle des glandes parathyroïdes ».

Bloch et Faber signalaient en 1930, au 2^e congrès inter-

national de pédiatrie, que les rachitismes avec hypocalcémie mais phosphorémie normale, en général discrets, étaient accompagnés d'une tétanie latente, ou plus souvent manifeste.

Il est en effet fréquent de constater une spasmophilie latente par la recherche systématique des signes de Chvostek et de Lust. Dans ces cas les examens humoraux nous ont montré un Calcium ionisé toujours très abaissé, avec parfois une phosphorémie peu diminuée, sans jamais constater cependant l'hyperphosphorémie classique de l'hypoparathyroïdie.

Parmi nos 43 observations, nous avons constaté 14 fois l'association d'une spasmophilie.

Dans trois observations (2.502, 2.627, 2.701) la tétanie s'était manifestée cliniquement par des crises convulsives.

Deux enfants (obs. 2.625 et 2.665) sont morts brutalement, probablement par laryngo-spasme.

Dans les dix autres observations la spasmophilie ne fut découverte que par la recherche systématique des signes de Chvostek et de Lust.

Dans l'ensemble, il s'agissait de rachitismes discrets, ne présentant radiologiquement que des lésions minimales, ou encore inexistantes, comme en témoigne l'observation 2.666.

Dans quatre cas seulement les lésions rachitiques étaient importantes (obs. 2.502, 2.625, 2.627, 2.682). Nos résultats prouvent ainsi, comme il est classique, que la spasmophilie s'associe aux rachitismes en général discrets.

Au point de vue humoral, l'hypocalcémie fut toujours notable. Dans 9 cas, le taux du calcium sérique est inférieur à 70 mgr. ‰ . La calcémie la plus élevée fut de 77 mgr. et la plus basse de 42 mgr.

Le taux du calcium ionisé fut toujours abaissé, oscillant entre 35 et 19 mgr. ‰ .

Venant confirmer l'hypocalcémie, le test de Sulkovitch fut toujours trouvé négatif.

La phosphorémie, considérée comme normale ou augmentée au cours de la tétanie, fut toujours abaissée. Dans

4 observations (2.357, 2.627, 2.665, 2.655) l'hypophosphorémie est légère, étant comprise entre 35 et 38,5 mgr. Il est à signaler que la valeur la plus élevée (38,5 mgr.) correspond à la calcémie la plus basse (42 mgr.). Dans 4 observations, l'hypophosphorémie est particulièrement importante, les valeurs trouvées étant : 28, 28, 26 et 20 mgr., cette dernière étant la plus basse de celles rencontrées au cours de toutes nos observations.

Les phosphatases alcalines, dans l'ensemble très augmentées, sont en faveur de rachitismes en pleine évolution.

Il fut trouvé une seule fois une valeur normale : 6 U. R. et trois valeurs limites : 16, 16 et 17,2 U. R. Dans toutes les autres observations les phosphatases sont supérieures à 20 U. R., et il est à noter deux valeurs particulièrement élevées : 44 et 50 U. R.

RACHITISMES ASSOCIES A DES SIGNES DE SPASMOPHILIE

	Observation	Age	Calcium total mgr. $\frac{\circ}{\infty}$	Calcium ionisé mgr. $\frac{\circ}{\infty}$	Test de Sulkovitch	Phosphore mgr. $\frac{\circ}{\infty}$	Phospho- tases alcalines U. R.
Hypertrophie, sans si- gnes radiologiques de rachitisme	F. Jacqueline, N° 2.666	13 m.	73	35		26	20
Rachitismes discrets	G. Marie-Rose, N° 2.357	18 m.	71	30	±	35	24
	D. Viviane, N° 2.391	8 m.	63		—	28	16
	B. Guilhem, N° 2.403	6 m.	62	31	—	33	35
	F. Michelle, N° 2.585	12 m.	72	32,5	—	30	24
	B. Djilali, N° 2.655	11 m.	62	26	—	35	22
	R. Michel, N° 2.665	8 m.	42	19	—	38,5	17,2
	D. Fulvio, N° 2.701	10 m.	59	26	—	32,5	44
	G. Jackie, N° 2.700	13 m.	70	34	—	30	16
Rachitisme moyen, en voie de guerison	J. Gisèle, N° 2.314	10 m.	77			32	6
Rachitismes importants	R. Jean-Pierre, N° 2.502	13 m.	50,9	24	—	31	36
	C. Joel, N° 2.625	9 m.	63	28	—	28	50
	I. Serge, N° 2.627	8 m.	60		—	36	27,6
	M. Antoine, N° 2.682	10 m.	68	28	—	20	22

R... Jean-Pierre (obs. 2.502).

Enfant de 13 mois, nourri au sein les deux premiers mois, puis au lait de vache. On note dans ses antécédents des bronchites à poussées successives depuis la naissance et des crises convulsives depuis l'âge de 6 mois.

A l'examen on constate :

- une hypotrophie ;
- des signes de rachitisme : tibia droit incurvé, chapelet costal, nouures épiphysaires et radiologiquement décalcification extrême du carpe avec image en cupule des extrémités épiphysaires.
- des signes de spasmophilie : Chvosteck et Lust.

L'E. E. G. (D^r J. Lanternier) ne met pas en évidence de comitialité. Les accidents convulsifs sont donc à rattacher à la spasmophilie, associée au rachitisme.

Les examens humoraux confirment l'évolutivité du rachitisme :

$$\begin{aligned}\text{Ca} &= 50,9 \text{ mgr.} \\ \text{Ca}^{++} &= 24 \text{ mgr.} \\ \text{P} &= 31 \text{ mgr.} \\ \text{phosphatases} &= 36 \text{ U. R.}\end{aligned}$$

Après 4 jours d'administration de calcium, le test de Sulzkoitch est positif, mais le Chvosteck persiste.

En résumé, il s'agit d'un rachitisme important associé à une spasmophilie.

L... Serge (obs. 2.627).

Enfant de 8 mois, nourri au sein les deux premiers mois.

Dans les 15 jours qui ont précédé l'hospitalisation, on note deux manifestations convulsives, la dernière au cours d'un épisode pharyngo-bronchitique subfébrile.

A l'entrée, l'examen révèle, outre une pharyngite, un chapelet costal et, un Chvosteck et un Lust bilatéraux. La radiographie du carpe montre une décalcification importante avec aspect ostéoporotique et un élargissement des régions épiphysaires déformées en cupule.

Le lendemain de l'hospitalisation l'enfant présente une nouvelle crise convulsive d'une durée de trois minutes, accompagnée d'écume aux lèvres et d'un sommeil dans la post crise.

Devant ces résultats, on est en droit de se demander s'il ne s'agit pas d'un rachitisme à son début, les troubles humoraux précédant les lésions radiologiques.

C'est la seule de nos observations où les perturbations humorales, en faveur du rachitisme, ne coexistent pas avec des lésions osseuses radiologiquement visibles.

C... Joël (obs. 2.625).

Enfant de 9 mois, nourri au lait de vache, ayant présenté des infections pharyngo-bronchiques à répétition. A l'examen, on note, outre une voûte palatine ogivale à la limite de la fissure, une hypotrophie manifeste ($P = 6$ kg. 300) et un rachitisme important : chapelet costal, intumescence des poignets, plagiocéphalie avec très forte asymétrie faciale.

La radiographie du carpe montre une décalcification importante, avec aspect ostéoporotique ; les métaphyses sont élargies et les extrémités cubitales sont déformées en cupule.

Cliniquement, un Lust bilatéral fait la preuve de l'association d'une spasmophilie.

Les examens biochimiques confirment l'existence d'un rachitisme en évolution :

Ca	= 63 mgr.
protéines	= 65 gr.
Ca ⁺⁺	= 28 mgr.
P	= 28 mgr.
phosphatases	= 50 U. R.

On note, au cours de l'hospitalisation, un accès de suffocation avec apnée, à l'occasion de la prise d'un biberon.

Lors de la préparation de l'enfant pour une injection de pénicilline, et avant toute injection, on assiste à une syncope blanche, brutale, irréversible malgré toutes les tentatives de réanimation.

La vérification pratiquée fut négative. L'examen microscopique du foie montra une altération importante avec stéatose diffuse et gros œdème capillaire.

Cet accident mortel, survenu au cours d'un rachitisme important encore non traité, semble bien sous la dépendance de l'hypocalcémie.

Rachitisme ostéomalacique.

Certains rachitismes se manifestent par une atteinte osseuse particulièrement importante. Cliniquement les déformations des membres, du thorax, sont au premier plan. Radiologiquement on note une décalcification diffuse avec souvent des fractures multiples. Il semble s'agir d'un rachitisme dystrophique dont le processus évolutif a été particulièrement important.

Du point de vue humoral, on note une hypocalcémie, mais les signes de spasmophilie, fréquemment associés aux rachitismes légers, sont ici exceptionnels. Malgré l'insuffisance d'apport calcique, le rachitisme ostéomalacique serait à l'abri de la tétanie du fait d'une hyperparathyroïdie réactionnelle. Par contre, cette hyperparathyroïdie accroît la désagrégation osseuse. Selon Lichtwitz l'hyperparathyroïdie, d'une part libère le Ca osseux par modification des mucopolysaccharides de la substance fondamentale, et modifie d'autre part le tissu ostéoïde, le cartilage de conjugaison en particulier, le rendant inapte à fixer le peu de sels minéraux disponibles. L'intervention des parathyroïdes semble, par conséquent, jouer un rôle de premier ordre dans le développement du rachitisme ostéomalacique.

Cependant, les stigmates humoraux de l'hyperparathyroïdie ne sont pas toujours retrouvés. La calcémie, bien qu'au-dessus des taux tétanigènes, est abaissée. Lichtwitz signale également que l'hypocalciurie avec hypophosphaturie, stigmate majeur des ostéomalacies d'apport est difficile à comprendre chez un sujet dont les parathyroïdes seraient hyperactives. On serait alors en droit de se demander s'il n'y aurait pas une dissociation entre l'action des parathyroïdes sur l'os et sur le rein, ou si les parathyroïdes ne seraient pas responsables de la dérivation vers l'intestin de l'excès de Calcium prélevé sur l'os.

Parmi nos observations, nous relevons quatre cas de rachitisme ostéomalacique, avec décalcification diffuse.

Devant ces résultats, on est en droit de se demander s'il ne s'agit pas d'un rachitisme à son début, les troubles humoraux précédant les lésions radiologiques.

C'est la seule de nos observations où les perturbations humorales, en faveur du rachitisme, ne coexistent pas avec des lésions osseuses radiologiquement visibles.

C... Joël (obs. 2.625).

Enfant de 9 mois, nourri au lait de vache, ayant présenté des infections pharyngo-bronchiques à répétition. A l'examen, on note, outre une voûte palatine ogivale à la limite de la fisure, une hypotrophie manifeste ($P = 6$ kg. 300) et un rachitisme important : chapelet costal, intumescence des poignets, plagiocéphalie avec très forte asymétrie faciale.

La radiographie du carpe montre une décalcification importante, avec aspect ostéoporotique ; les métaphyses sont élargies et les extrémités cubitales sont déformées en cupule.

Cliniquement, un Lust bilatéral fait la preuve de l'association d'une spasmophilie.

Les examens biochimiques confirment l'existence d'un rachitisme en évolution :

Ca	= 63 mgr.
protéines	= 65 gr.
Ca ⁺⁺	= 28 mgr.
P	= 28 mgr.
phosphatases	= 50 U. R.

On note, au cours de l'hospitalisation, un accès de suffocation avec apnée, à l'occasion de la prise d'un biberon.

Lors de la préparation de l'enfant pour une injection de pénicilline, et avant toute injection, on assiste à une syncope blanche, brutale, irréversible malgré toutes les tentatives de réanimation.

La vérification pratiquée fut négative. L'examen microscopique du foie montra une altération importante avec stéatose diffuse et gros œdème capillaire.

Cet accident mortel, survenu au cours d'un rachitisme important encore non traité, semble bien sous la dépendance de l'hypocalcémie.

Rachitisme ostéomalacique.

Certains rachitismes se manifestent par une atteinte osseuse particulièrement importante. Cliniquement les déformations des membres, du thorax, sont au premier plan. Radiologiquement on note une décalcification diffuse avec souvent des fractures multiples. Il semble s'agir d'un rachitisme dystrophique dont le processus évolutif a été particulièrement important.

Du point de vue humoral, on note une hypocalcémie, mais les signes de spasmophilie, fréquemment associés aux rachitismes légers, sont ici exceptionnels. Malgré l'insuffisance d'apport calcique, le rachitisme ostéomalacique serait à l'abri de la tétanie du fait d'une hyperparathyroïdie réactionnelle. Par contre, cette hyperparathyroïdie accroît la désagrégation osseuse. Selon Lichtwitz l'hyperparathyroïdie, d'une part libère le Ca osseux par modification des mucopolysaccharides de la substance fondamentale, et modifie d'autre part le tissu ostéoïde, le cartilage de conjugaison en particulier, le rendant inapte à fixer le peu de sels minéraux disponibles. L'intervention des parathyroïdes semble, par conséquent, jouer un rôle de premier ordre dans le développement du rachitisme ostéomalacique.

Cependant, les stigmates humoraux de l'hyperparathyroïdie ne sont pas toujours retrouvés. La calcémie, bien qu'au-dessus des taux tétanigènes, est abaissée. Lichtwitz signale également que l'hypocalciurie avec hypophosphaturie, stigmate majeur des ostéomalacies d'apport est difficile à comprendre chez un sujet dont les parathyroïdes seraient hyperactives. On serait alors en droit de se demander s'il n'y aurait pas une dissociation entre l'action des parathyroïdes sur l'os et sur le rein, ou si les parathyroïdes ne seraient pas responsables de la dérivation vers l'intestin de l'excès de Calcium prélevé sur l'os.

Parmi nos observations, nous relevons quatre cas de rachitisme ostéomalacique, avec décalcification diffuse.

fractures multiples et déformations importantes (obs. 938, 1.571, 1852 et 1.294).

Les examens biochimiques montrent :

trois hypocalcémies légères (90, 82 et 83 mgr.) et une calcémie normale (100 mgr.) ;

trois hypophosphorémies (28, 28 et 30 mgr.) et une phosphorémie normale (40 mgr.), mais abaissée à 22 mgr. après traitement ;

les phosphatases alcalines, recherchées dans trois observations, furent élevées (19,5, 24 et 31 U. R.).

Dans l'ensemble, on note donc un abaissement de la phosphatémie avec élévation de la phosphatasémie, alors que la calcémie est peu modifiée.

J... Jean-Bernard (obs. 938).

Hospitalisé à l'âge de deux mois pour maladie de Leiner-Moussous et otite.

Deuxième séjour à l'âge de 9 mois pour une poussée thermique mise sur le compte d'une surinfection de l'élément eczématiforme persistant.

Troisième séjour à l'âge de 12 mois : amélioration de l'eczéma, mais absence de prise de poids. On note une fontanelle largement ouverte et une déformation du bras droit. Les radiographies des membres montrent une ostéomalacie importante avec décalcification diffuse. Les membres sont le siège de fractures multiples, siégeant sur l'humérus droit avec angulation, le cubitus droit, les deux péronés, ainsi que sur le fémur gauche déformé en crosse. Les points d'ossification carpiens sont absents et les régions métaphysaires sont élargies. Tous ces signes sont en faveur d'un rachitisme ostéomalacique important.

Les examens humoraux montrent surtout une élévation des phosphatases :

Ca	= 90 mgr.
protéines	= 67 gr.
s/g	= 0,84
P	= 40 mgr.
phosphatases	= 24 U. R.

Examen des urines : ni sucre, ni acétone

albumine = 0,20

très nombreuses hématies, cellules et
leucocytes isolés.

Un mois après une ampoule de stérogyl 15 les phosphatases se sont considérablement abaissées, mais par contre on note une hypophosphatémie importante :

Ca = 99 mgr.

protéines = 59,3 gr.

P = 22 mgr.

phosphatases = 1,8 U.R.

Cette hypophosphatémie peut s'expliquer par une importante précipitation de phosphate de calcium au niveau de l'os, les radiographies témoignant de processus de recalcification.

B... Soulida (obs. 1.571).

Enfant de 20 mois 1/2, nourri au sein jusqu'à l'âge de 6 mois, ayant fait un séjour de 3 mois dans le Midi pour rachitisme.

On constate la persistance d'un rachitisme important : déformation des membres inférieurs, nouures épiphysaires, chapelet costal, fontanelle largement ouverte. Les radiographies du carpe montrent une décalcification extrême avec images kystiques, un décollement périosté et un élargissement épiphysaire. Les radiographies des membres inférieurs témoignent également d'une importante décalcification et d'un trait de fracture au niveau du tibia droit ; les péronés sont incurvés.

Les examens de laboratoire montrent :

Ca = 82 mgr.

protéines = 65 gr.

P = 28 mgr.

R. A. = 31,9 vol.

urée = 0,30

L'examen des urines est normal.

La sérologie est négative.

Au bout d'un mois, après l'administration de deux ampoules de stérogyl, on note une régression de la décalcification et une importante apposition calcique au niveau des lignes épiphysaires.

R. A. = 41,4 vol.

F... Martine (obs. 1.852).

Enfant de 16 mois, hospitalisée pour pharyngo-amygdalite, qui a été nourri artificiellement et vivant dans des conditions de logement très défectueuses. On note dans les antécédents des infections pharyngo-bronchiques à répétition. Chez cet enfant, qui n'a tenu sa tête qu'à l'âge de 13 mois, et ne marche pas encore, on constate des signes importants de rachitisme. La radiographie du thorax montre un important chapelet costal et sur les radiographies des membres on remarque une décalcification très importante, avec élargissement des régions métaphysaires qui ont un aspect peigné. On note également une fracture du cubitus gauche et une fissure bilatérale et symétrique au niveau des péronés, qui sont légèrement incurvés.

Deux jours après une ampoule de stérogyl, les examens humoraux montrent :

Ca = 100 mgr.

P = 30 mgr.

phosphatases = 19,5 U.R.

protéines = 63,4 gr.

Le test de Sulkovitch est négatif.

V... Marie-Christine (obs. 1.294).

Accouchement prématuré. (Poids de naissance : 2 kg. 640).
Alimentation artificielle.

Hospitalisée, à l'âge de 1 mois, pour un simple épisode diarrhéique.

Nouvelle hospitalisation, à l'âge de 5 mois, pour syndrome de déshydratation avec manifestations convulsives. L'amélioration fut rapide, les convulsions ne se reproduisirent pas, mais découverte d'un signe de Chvostek qui disparut rapidement sous l'influence de la thérapeutique calcique.

Dans les jours qui suivirent, on note l'installation de complications infectieuses : thrombophlébite au niveau des deux membres inférieurs et staphylococcie cutanée à localisations multiples. Une ostéo-arthrite de la hanche gauche nécessite l'hospitalisation de l'enfant en chirurgie (D^r Creyssel), où fut pratiquée une immobilisation en plâtre pelvi-dorso-pédieux.

De nombreuses radiographies pratiquées montrèrent :

En septembre 54, un décollement de l'épiphyse fémorale supérieure gauche et une fracture diaphyso-épiphysaire inférieure fémorale gauche.

En mars 55, la fracture fémorale s'est consolidée, mais il existe une fracture avec angulation du péroné gauche et des traits fissuraires sur le péroné droit.

Le 24 avril 55, l'enfant est revu, ayant présenté, dans le service du D^r Marion, deux crises convulsives généralisées.

A l'examen on note d'importants signes de rachitisme : gros chapelet costal, bourrelets épiphysaires, fontanelle largement ouverte. Le foie déborde de trois travers de doigts, la rate est apparemment grosse. On ne trouve pas de signe de Chvostek, l'enfant ayant reçu, depuis les crises convulsives, une ampoule de Stérogyl 15 et du calcium.

De nouvelles radiographies montrent, en plus des lésions précédemment signalées, des lésions rachitiques associées à une décalcification diffuse et, par ailleurs, des traits fissuraires symétriques au niveau de la partie moyenne des deux cubitus et une fissure osseuse diaphiso-épiphysaire humérale droite, enfin une scoliose dorso-lombaire.

Les examens biochimiques confirment le rachitisme avec essentiellement une élévation des phosphatases :

Ca	= 83 mgr.
Ca ⁺⁺	= 35,5 mgr.
protéines	= 68 gr.
P	= 28 mgr.
phosphatases	= 31 U.R.

L'examen des urines n'a pas mis en évidence d'albumine.

L'E. E. G. montre « un tracé normal pour l'âge de l'enfant. Il n'a pas été mis en évidence de signes de souffrance cérébrale ». (D^r Lanternier).

En conclusion, il s'agit d'un rachitisme ostéomalacique chez un enfant de 19 mois, associé à des accidents de tétanie bien que l'hypocalcémie soit légère. L'importance du rachitisme n'est pas à mettre sur le compte d'une atteinte rénale, l'examen des urines étant normal. Mais, par contre, les nombreux accidents infectieux et surtout l'immobilisation plâtrée pendant un an semblent bien être à l'origine de cet important rachitisme.

Rachitisme rénal.

C'est sur un plan à part que doivent être envisagées les ostéodystrophies d'origine rénale, dont les troubles du métabolisme phospho-calcique ne sont nullement sous la dépendance d'une hypovitaminose D, et comme tels se montrent particulièrement résistants au traitement vitaminique classique.

L'apport calcique est ici suffisant, mais le métabolisme minéral est profondément troublé du fait d'une rétention glomérulaire, ou d'une insuffisance de réabsorption tubulaire. Il s'agit, en général, de rachitismes tardifs, découverts au cours de la seconde enfance et se manifestant par l'association d'un retard staturopondéral et d'une insuffisance rénale par atteinte glomérulaire.

Ce rachitisme rénal peut cependant se manifester au cours de la première année, les lésions osseuses étant au premier plan, tandis que l'atteinte rénale ne s'est pas encore dévoilée.

Radiologiquement on note souvent une décalcification importante, avec parfois des lésions lacunaires caractéristiques de l'ostéite fibreuse. Les modifications humorales sont, en général, caractérisées par une hyperphosphatémie, une hyperphosphatasémie et un léger abaissement de la calcémie. Il est à remarquer que, même lors d'hypocalcémie importante, la tétanie ne s'observe qu'avec une extrême rareté. Comment expliquer ces troubles humoraux ? Certains auteurs font jouer un rôle important à l'acidose. Pour Mitchell, le rachitisme est la conséquence directe des troubles du métabolisme minéral engendrés par la néphrite chronique à l'âge de la croissance. Les phosphates non éliminés par le rein sont retenus dans le sang et éliminés par l'intestin sous forme de phosphate tricalcique, combinaison qui nécessite un prélèvement du Ca osseux. Ainsi s'expliquerait l'hyperfonctionnement parathyroïdien, responsable du rachitisme ostéomalacique fréquemment constaté.

Il est des cas où l'atteinte rénale est surtout tubulaire. La réabsorption tubulaire du Ca peut être très diminuée comme dans la calciurie idiopathique signalée par Albright. Dans d'autres cas, il s'agit d'une incapacité partielle du tube rénal à réabsorber le phosphore, le glucose, et les acides aminés, aboutissant au diabète rénal décrit par Toni, Debrè et Fanconi. La phosphaturie, témoin de l'hypophosphorémie, est au premier plan. La calciurie n'est que secondaire, dûe probablement à l'impossibilité pour le Calcium du sang de se fixer sur l'os en l'absence de la concentration de Phosphore nécessaire à la formation du cristal osseux. La calcémie est habituellement normale.

R... Michel.

Enfant de 8 mois, hospitalisé pour état dyspnéique et température à 39°5.

C'est le deuxième enfant d'une mère de 41 ans et d'un père de 38 ans.

Accouchement normal, alimentation artificielle.

Rhinopharyngite et bronchite depuis plusieurs mois.

A l'entrée, on note des signes de bronchite et une condensation de la partie moyenne du poumon droit. Par ailleurs, mongolisme typique avec signe de Crookshank, microcéphalie, macroglossie, et cavum rétréci. On constate également des signes de rachitisme avec chapelet costal et sur la radio du carpe, des images en cupule des extrémités épiphysaires. Enfin les signes de Chvostek et de Lust sont particulièrement intenses.

Les examens humoraux font la preuve d'une hypocalcémie très importante :

Ca = 42 mgr.
Ca⁺⁺ = 19 mgr.
P = 38,5 mgr.
phosphatases = 17,2 U.R.

Dans les urines :

ni sucre, ni albumine, ni acétone.
urates abondants.
test de Sulkovitch négatif.

L'E. C. G. témoigne de l'hypocalcémie par un allongement de Q.T.

Malgré l'administration de Ca par voie intramusculaire, le Chvosteck et le Lust persistent.

12 jours après l'entrée, la température semble tomber sous l'influence du traitement, mais 3 jours plus tard, l'enfant décède subitement.

A la vérification, on trouve les poumons normaux, sauf quelques bronches purulentes à la coupe. Le cœur et la rate sont normaux ; le foie est stéatosique.

Les reins sont le siège de petites malformations. L'un des deux a une architecture très modifiée, extérieurement et à la coupe, où l'on remarque la présence de trois dilatations calicielles. L'autre rein est moins modifié, l'architectonie générale est conservée, on trouve cependant une dilatation calicielle au pôle inférieur.

Le D^r Perrin confirme l'existence d'une hydronéphrose bilatérale. Celle-ci n'est pas en relation avec une affection urologique basse (maladie du col) car les uretères ne sont pas dilatés.

On peut ainsi se demander si les malformations rénales constatées ne sont pas à incriminer dans la réalisation de l'importante hypocalcémie.

CONCLUSIONS

L'étude a porté sur 44 nourrissons atteints de rachitisme de diverse intensité.

1° L'hypocalcémie est fréquente au cours du rachitisme. D'après nos observations, le taux du calcium total du sérum est inférieur à 90 mgr. ‰ dans 74,4 % des cas. La calcémie est souvent très abaissée, puisque dans 27 % des cas elle est inférieure à 70 mgr. ‰ . Encore faut-il tenir compte du taux des protéines sériques, qui permet de déterminer, d'après l'abaque de Mac Lean et Hastings, la valeur du calcium ionisé. Dans nos observations, le calcium ionisé fut inférieur à 42 mgr. ‰ dans 70 % des cas. Mais ces hypocalcémies concernaient souvent une spasmophilie associée.

2° Il n'y a pas, en général, de modifications notables du taux des protéines sériques.

3° L'hypophosphatémie se présente comme la perturbation humorale la plus constante au cours du rachitisme. Le taux du phosphore inorganique du sang fut inférieur à 40 mgr. ‰ dans 93,1 % des cas.

4° Les phosphatases alcalines sont fréquemment augmentées, supérieures à 15 unités Roberts dans 67,4 % des cas. L'hyperphosphatasémie est souvent importante, dépassant 20 unités Roberts dans la moitié de nos observations.

5° L'association d'une spasmophilie manifeste, ou le plus souvent latente, a été constatée dans un tiers des cas. Radiologiquement, il s'agit le plus souvent de rachitismes discrets. Par contre, les examens biochimiques mettent en

évidence d'intenses perturbations. L'hypocalcémie est au premier plan, les phosphatases sont, dans l'ensemble, très augmentées et la phosphatémie est toujours abaissée.

6° La vitamine D entraîne assez rapidement, à elle seule, la normalisation des perturbations humorales, et en même temps la réparation des lésions osseuses. Les doses nécessaires de vitamine dépendent de l'importance du rachitisme, le plus souvent l'administration de une ou deux ampoules de 15 mgr. de calciférol entraîne une importante amélioration.

Le traitement vitaminique n'agit cependant pas avec la même rapidité sur les différentes perturbations humorales. L'hyperphosphatasémie, témoin de l'évolutivité du rachitisme, est toujours la première influencée. La phosphatémie se normalise secondairement. Par contre, la calcémie, lorsqu'elle est modifiée, revient à son taux physiologique de façon beaucoup plus progressive.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Juin 1955

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRIGHT (F.), BUTHLER (A.) et BLOOMBERG (E.). — Rickets resistant to vit. D therapy. *Am. Jour. Dis. Child.* 54 : 1937, p. 529.
- ANDERSEN (O.). — Uber plasmaphosphate bei normalen und rachitischen kindern. *Jahr. f. Kindern* 144 : 1935, p. 206.
- AYER (J.-L.), SCHIESS (W.-A.), PITTS (R.-F.). — *Am. J. Physio.* 151 : 1947, p. 168.
- BENJAMIN (H.-R.) et HESS (A.-F.). — The forms of calcium and inorganic phosphorus in human and animal sera. Normal, rachitic, hypercalcemic and other conditions. *Jour. Bio. Chem.* 100 : 1933, p. 25.
- BENTEGEAT (J.-E.-L.). — Le sang dans le rachitisme. *Thèse* Bordeaux 1941.
- BETTGE (S.) et FEIGEL (G.). — Fartschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen 78 : 1953, p. 689.
- BLOCH (C.-E.) et FABER (F.). — The difference between low-phosphorus and normal-phosphorus rickets in man. 2^e congrès international de pédiatrie, Stockholm 1930. *Acta paed.* 11 : 1930, p. 341.
- BLUM (L.), DELAVILLE (M.) et Van CAULERT. — Sur la pathogénie du rachitisme. *Presse Méd.* 1925, p. 801.
- BODANSKY (A.) et JAFFE (H.). — Serum phosphatase in diseases of the bone. *Arch. of Internal. Med.* 54 : 1934, p. 88.
- BOULANGER. — Dosage des phosphatases acides et alcalines. *Sem. Hôp. Paris* 1951, p. 3.708.
- BRÉANT (P.). — Exploration fonctionnelle de la parathyroïde. *Médecine et laboratoire.* 4 : 1954, p. 117.
- CARTIER (P.). — Métabolisme du calcium. *Sem. Hôp. Paris.* 29 : 1953, p. 2.056.

- CARTIER (P.). — Métabolisme du calcium. In *Patologie chimique*. M. Polonovski (Masson, édit.). T. 1, p. 76.
- CARTIER (P.). — Métabolisme du phosphore. In *Pathologie chimique*. M. Polonovski. (Masson, édit.). T. 1, p. 90.
- CARTIER (P.). — Biochimie des troubles de l'ossification. In *Pathologie chimique*. M. Polonovski (Masson, édit.). p. 1.462.
- CARVALHO (M.), ODILON de ANDRADE FILHO, FIORVANTE (P.), DECOURT (J.) et PEREIRA (A.). — *Am. Jour. Dis. Child.* 67 : 1944, p. 228.
- CATHALA (J.) et VERLIAC (F.). — Les régimes rachitigènes. *Presse Méd.* 1949, p. 1.097.
- CATHALA (J.), De FONT-RÉAULT (P.) et PÉAN (G.). — Nanisme rachitique, séquelle d'un grand rachitisme de guerre. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, p. 203.
- CLASSEN (V.) et WOSTMANN (B.-S.-J.). — Uptake of phosphorus in rat skeleton. The effect of calciferol in the rapid uptake of P32 by rachitic and control animals. *Biochimica et Biophysica Acta*. 12 : 1953, p. 432 ; 12 : 1953, p. 577 ; 13 : 1954, p. 48.
- CŒUR (A.). — Contribution à la biochimie du rachitisme expérimental. *Thèse Lyon* 1936.
- COLA (M^{lle}). — Contribution à l'étude du syndrome humoral du rachitisme. *Thèse Toulouse* 1928-1929.
- COMPÈRE (E.-L.), Mac LEAN (F.-C.) and HASTINGS (A.-B.). — State of calcium in the fluids of the body. *Am. Jour. Dis. Child.* 50 : 1935, p. 77.
- DALLEMAGNE (M.). — L'os et les mécanismes de sa formation. *Jour. Physio.* 43 : 1951, p. 425.
- DEBRÈ (R.). — Le syndrome de diabète rénal avec rachitisme ostéo-malacique incurable et troubles du développement chez l'enfant. Doin, édit.
- DEBRÈ (R.) et ROYER (P.). — Deux observations de cystinose avec diabète rénal gluco-phosphato-aminé. *Arch. Fr. de Pédiatr.* 11 : 1954, p. 673.
- DEBRÈ (R.) et LELONG (M.). — Rachitisme rénal. In *Pédiatrie* (Flammarion, édit.), p. 929.
- DUVOIR (M.), LAYANI (F.) et PAUTRAT (J.). — Phosphatases sanguines et maladies osseuses. *Soc. Méd. Hôp. Paris.* 51 : 1935, p. 1.602.
- FALKENHEIM (M.), UNDERWOOD (E.) and HODGE (H.-C.). — Calcium exchange, the mechanism of adsorption by bone of Ca45. *J. Biol. Chem.* 188 : 1951, p. 805.
- FANCONI (G.), STECK (A.-M.). — Tétanie. In *Encyclopedie Méd. Chir. Pédiatrie* 3, 4.102 A10.

- FREEMAN (S.) et DUNSKY (I.). — Resistant rickets. *Am. Jour. Dis. Child.* 79 : 1950, p. 409.
- GAUTIER (J.-A.) et PIGNIARD (P.). — Méthode rapide et fidèle pour la détermination de la calcémie. *Ann. Biol. Clin.* 1953, p. 593.
- GERSTENBERGER (H.-J.), HARTMAN (J.-I.), NOURSE (J.-D.) and RUSSEL (G.-R.). — Observations on the etiology of « primary low calcium rickets. 2^e congrès international de pédiatrie, Stockholm 1930. *Acta paed.* 11 : 1930, p. 345.
- GLEICH (M.), SMOLLER (S.) et SCOTT (B.-E.). — Calcium and phosphorus studies in negro premature infants. *The Jour. of Pediat.* 39 : 1951, p. 677.
- GOLDSMITH (G.-A.), UNGLAUB (W.-C.) and GIBBENS (J.). — Recent advances in nutrition and metabolism. *Archives of internal medicine.* 90 : 1952, p. 513.
- GORDONOFF (T.) and MINDER (W.). — Le rachitisme, la vit. D et l'acide citrique. *J. Physiologie.* 1952, p. 591.
- GREENBERG (D.). — Tracer experiment with radioactive calcium and strontium on the mechanism of vit. D action in rachitic rats. *J. Biol. Chem.* 157 : 1945, p. 99.
- GUNTHER (L.), CORN (E.), COHN (W.) and GREENBERG (D.). — Metabolism of bone salts in resistant rickets. *Am. Jour. Dis. Child.* 66 : 1943, p. 517.
- HAM (A.-W.), LITTNER (N.), DRAKE (T.-G.-H.), ROBERTSON (E.-L.) and TISDALL (F.-F.). — Physiologicâ hypertrophy of the parathyroids, its cause and its relation to rickets. *Am. Jour. Path.* 16 : 1940, p. 277.
- HAMILTON (B.) and DEWARD (M.). — Effect of citrate and tartrate on experimental rickets. *Am. J. Dis. Child.* 54 : 1937, p. 548.
- HARRISON (H.-E.) et HARRISON (H.-C.). — The intestinal absorption of calcium. *J. Biol. Chem.* 188 : 1951, p. 83.
- HARRISON (H.-C.) and HARRISON (H.-E.). — Citrate metabolism in rickets and tetany. *Am. J. Dis. Child.* 83 : 1952, p. 260.
- HARRISON (H.-E.) and HARRISON (H.-C.). — Further studies of the effects of citrate feeding on the calcium, phosphorus and citrate metabolism of rachitic infants. *J. of Ped.* 41 : 1952, p. 756.
- HESS (A.-F.), WEINSTOCK (M.), RIVKIN (H.) and GROSS (J.). — Lack of relationship between development and cure of rickets and inorganic phosphorus concentration of blood. *Jour. Biol. Chem.* 87 : 1930, p. 37.

- HEYMAN (W.). — Weitere untersuchungen über die bedeutung der dormphosphatasen für den normalen und rachitischen phosphatstoffwechsel. 2° *congrès international de pédiatrie*, Stockholm 1930. *Acta paed.* 11 : 1930, p. 341.
- HOCHEFELD (M.) et HOCHEFELD-OLLIVIERO (J.). — Calcium protéique et ses variations physio-pathologiques. *Presse Méd.* 58 : 1950, p. 586.
- HOPKINS (T.-R.), CONNOR (T.-B.) and HOWARD (J.-E.). — Ultrafiltration studies on calcium and phosphorus in pathological human serum. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital.* 93 : 1953, p. 249.
- HOUSSAY (B.-A.). — Métabolisme minéral. In *Physiologie humaine* (Flammarion, édit.), p. 688.
- HOWLAND and KRAMER. — Calcium and phosphorus in the serum and on relation to rickets. *Am. Jour. Dis. Child.* 22 : 1921, p. 105.
- IBER (F.-L.). — Serum alkaline phosphatase in the rat. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital.* 93 : 1953, p. 54.
- JEAN (R.). — Dystrophies osseuses par anomalies de calcification. *Arch. Fran. Péd.* 11 : 1954, p. 601.
- JEUNE (M.) et VOGELI (J.). — Le problème des rapports entre ostéomalacie infantile et le rachitisme. *J. M. L.* 1945, p. 273.
- JONXIS (J.-H.-P.), SMITH (P.-A.) and HUISMAN (T.-H.-J.). — *The Lancet.* 1952, p. 1.015.
- JONXIS (J.-H.-P.) et HUISMAN (T.-H.-J.). — Amino-aciduria in rachitic children. *The Lancet.* 265 : 1953, p. 428.
- JUSTIN-BESANCON (L.) et KLOTZ (H.-P.). — Etude critique de la notion de 'spasmophilie chez l'adulte et le grand enfant. *Sem. Hôp. Paris.* 26 : 1950, p. 3.173.
- KLASMER (R.). — Serum phosphatase activity and clinical rickets in children in jerusalem. *Am. J. Dis. Child.* 67 : 1944, p. 348.
- KLOTZ (P.). — Le diagnostic clinique de la tétanie. *Médecine et laboratoire.* 4 : 1954, p. 103.
- KRAMER (B.), SHEAR (M.-J.) and SIEGEL (J.). — Mechanism of healing in experimental rickets. 2° *congrès international de pédiatrie*, Stockholm 1930. *Acta Paed.* 11 : 1930, p. 350.
- LAMY (R.), AUSSANNAIRE (M.), JAMMET (M^{ne}) et CAMMANION (M.). — Cystinose avec syndrome de Toni-Debré-Franconi, étude clinique et biologique. *Arch. Fr. Pédiat.* 11 : 1954, p. 806.

- LECOQ (R.), CHAUCHARD (P.) et MAZANE (H.). — Rachitisme dystrophique expérimental. *G. R. Soc. Bio.* 137 : 1943, p. 444.
- LECOQ (R.), CHAUCHARD (P.) et MAZANE (H.). — Mise en évidence par la technique chronaximétrique d'un rachitisme « invisible ». *C. R. Soc. Bio.* 137 : 1943, p. 204.
- LECOQ (R.). — Variation de l'activité phosphatasique des tissus et organes du rat au cours du rachitisme expérimental et de son traitement par le calciférol. *C. R. Acad. Scien.* 224 : 1947, p. 421.
- LECOQ (R.). — Le rôle de l'alcalose dans la production du rachitisme expérimental et du rachitisme du nourrisson. *Press Méd.* 1943, p. 541.
- LEENHART (E.), BOUCOMONT et CAYLA. — Recherches sur le phosphore et les glycérophosphatases du sang des enfants rachitiques. Variations observées au cours du traitement par les rayons U. V. *Rev. franç. de pédiat.* 13 : 1937, N° 2.
- LEGAYE (E.). — Sur la signification et les causes du rachitisme ostéomalacique. *Le Nourrisson*, 36 : 1948, p. 77.
- LELONG (M.). — Syndrome biochimique du rachitisme. *Traité de médecine*. T. 17, p. 356.
- LELONG (M.). — Rachitisme rénal. In *Traité de médecine*, p. 409.
- LESNÈ (E.), DE GENNES (L.) et GUILLAUMIN (C.). — Etude de la phosphatémie chez les rachitiques et ses variations sous l'influence des rayons U. V. *C. R. Acad. Sc.* 177 : 1923, p. 1.160.
- LESNÈ (E.), DE GENNES (L.) et GUILLAUMIN (C.). — L'action de la lumière sur les variations de la calcémie chez les rachitiques. *C. R. Acad. Sciences.* 177 : 1923, p. 291.
- LEVESQUE. — Ostéomalacie chez un nourrisson de moins de 1 an, ablation des deux parathyroïdes. *Soc. de Pédiatrie de Paris*, 1934.
- LICHTWITZ (A.) et CLÉMENT (D.). — Apports, élimination, bilan et distribution du Ca et du P. *Sem. Hôp. Paris.* 26-30 juillet 1954, p. 2.867.
- Les régulations humorales et tissulaires du métabolisme calcique. *Sem. Hôp. Paris.* 2-6 août 1954, p. 2.911.
- Les régulations hormonales du métabolisme calcique. *Sem. Hôp. Paris.* 14 janv. 1955, p. 206.
- LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.) et HIOCO (D.). — Ostéomalacies d'apport, d'élimination et d'origine osseuse. *Sem. Hôp. Paris.* 6 mars 1955, p. 846. *Sem. Hôp. Paris* 10 mars 1955, p. 900.

- LINQUIST (B.). — Effect of vit. D on the metabolism of radio-calcium in rachitic rats. *Acta Paed.* 41 : 1952, suppl. 86.
- Mac LEAN (F.-C.) and HASTINGS (A.-B.). — Clinical estimation and signification of calcium ion concentration in blood. *Am. Jour. Med. Sciences.* 189 : 1935, p. 601.
- MARFAN (A.-B.). — L'hypophosphatémie est-elle le stigmate sanguin essentiel du rachitisme ? *Le nourrisson.* 1932, p. 215.
- MARPLES (E.) et CRUMP (E.). — Hig phosphorus concentration in infantile tetany. *Am. J. Dis. Child.* 30 : 1930, p. 536.
- MORRIS (N.), STEVENSON (M.), PEDEN (O.-D.) et SMOLL (J.-M.-D.). — Signification de l'activité phosphatasique dans le diagnostic et le pronostic du rachitisme. *Arch. Dis Childhood.* 12 : 1937, p. 45.
- MOTZOK (I.) et WYNNE (A.-M.). — Studies on the plasma phosphatases of normal and rachitic chicks. *Biochem. Jour.* 47 : 1950, p. 187.
- MOURIQUAND (G.) et LEULIER (A.). — 21^e Congrès Français de Médecine. Liège, sept. 1930. *Presse Méd.* 1930, p. 1.417.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.), BERNHEIM (M.) et SCHOEN (M^{lle}). — Recherches sur les fixateurs du calcium. *Presse Méd.* 36 : 1928, p. 209.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.), BERNHEIM (M.) et WEILL (M^{lle}). — Recherches sur les antifixateurs du calcium. *Presse Méd.* 39 : 1931, p. 769.
- MOURIQUAND (G.) et LEULIER (A.). — Le rapport calcium-phosphore dans la genèse du rachitisme. *C. R. Acad. Sciences* 198 : 1934, p. 208.
- NEUMAN (W.-F) and MULRYAM (B.-J.). — The surface chemistry of bone-recrystalization. *J. Biol. Chem.* 185 : 1950, p. 705.
- NICOLAYSEN (R.) et JANSSEN (J.). — Vitamin D and bone formation in rats. *Acta Paediat.* 23 : 1939, p. 405.
- PAPPENHEIMER (A.). — Etude expérimentale du rachitisme, application à la clinique. *J.M.L.* 4 : 1923, pp. 281.
- PATT (H.-M.) et LUCKHARDT (A.-B.). — Relationship of a low blood calcium to parathyroid secretion. *Endocrinology* 31 : 1942, p. 384.
- PAUTRAT (J.). — Les phosphatases sanguines. *Le Bull. Med.* 51 : 1937, p. 572.

- RANDOIN (M^{lle}), SUBIELLE (M^{lle}) et FOURNIER (P.). — L'absorption intestinale du calcium au cours du rachitisme du rat. *C. R. Acad. Sciences*. 232 : 1951, p. 553.
- REVOL (J.). — Phosphatases. *Médecine et laboratoire* 4 : 1954, p. 123.
- ROBERTS (W.-M.). — Variation in the phosphatase activity of the blood in disease. *Brit. Jour. Exper. Path.* 11 : 1930, p. 90.
- ROCHE (J.) et DELTOUR (G.). — Calcification in vitro et modifications expérimentales de l'affinité de l'os pour les ions PO_4 et Ca . *C. R. Soc. Bio.* 137 : 1943, pp. 531.
- ROCHE (J.) et SIMONOT (M^{lle}). — Activité phosphatasique des os et mécanisme de production du rachitisme expérimental. *Presse Méd.* 1942, p. 370.
- ROMINGER (E.). — Citric acid and rickets. 5^e Congrès International de pédiatrie, New-York 1947. *Acta Paed.* 36 : 1948, p. 336.
- SARLES (H.). — Recherches sur la nature de la phosphatase alcaline du sérum normal et pathologique. *Sem. Hôp. Paris*, 1944, p. 3.676.
- SCHAPIRA (G.). — Biochimie du rachitisme. In *Aspects biologiques de quelques maladies de l'enfant*. (Doin, édit.), p. 107.
- SCHAPIRA (G.). — Vitamines et avitaminose D. In *Pathologie Chimique* Polonovski (M.) (Masson, édit.), T. I, p. 322.
- SHOHL (A.-T.), BROWN (H.-B.), ROSE (C.-S.), SMITH (D.-N.) et COZARD (F.). — The acid-base equilibrium of the blood in rickets and tetany. *Jour. Biol. Chem.* 92 : 1931, p. 711.
- SIFFERT (R.-S.). — The role of alkaline phosphatase in osteogenesis. *Jour. Exp. Med.* 93 : 1951, p. 415.
- SOBEL (E.), CARK (L.-C.) et ROBINOW (M.). — Report on a disorder of skeleton resembling rickets, associated with loss of teeth and deficient alkaline phosphatase activity in a 2 year, old child. *Am. J. Dis. Child.* 83 : 1952, p. 410.
- STEARNS (C.), WARWEG (E.). — The phosphorus partition in whole blood and in serum, and the serum calcium and plasma phosphatase during healing of late rickets. *Am. Jour. Dis. Child.* 49 : 1935, p. 79.
- STEARNS (G.). — Human requirement of calcium, phosphorus and magnesium. *J.A.M.A.* 142 : 1950, p. 478.
- STENBOCK, BELLIN et WEIST. — *J. Biol. Chem.* 1951, p. 193.

- TAYLOR (N.-B.) et WELD (C.-B.). — The mobilisation and excretion of calcium following overdosage with irradiated ergosterol. *Brit. Jour. Exper. Path.* 13 : 1932, p. 109.
- WARKANY (J.). — Blood phosphorus during development and healing of rickets. *Am. J. Dis. Child.* 49 : 1935, n. 318.
- WILDER (R.), HIGGINS (G.) et SHEARD (C.). — The significance of the hypertrophy and hyperplasia of parathyroid glands in rickets and osteo-malacia. *Ann. Int. Med.* 7 : 1934, p. 1.059.
- WILKINS (L.). — Calcium and phosphorus metabolism-parathyroid disorders and tetany. In *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence* (C. Thomas, édit.), 18, p. 297.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
La calcémie	13
La phosphatémie	29
Les phosphatases alcalines	37
Action du traitement sur les perturbations humorales du rachitisme	43
Origine des perturbations humorales rencontrées au cours du rachitisme	51
Conclusions	69
Bibliographie	71

